TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Dr A. BAUDOUIN

PARIS
LIBRAIRIE J.-B. BAILLIÈRE ET FILS

—

1929

TITRES

TITRES UNIVERSITAIRES

Docteur en Médecine (Année Scolaire 1908-1909).

Chef de Clinique de la Faculté. Clinique des Maladies Nerveuses. Hospice de la Salpêtrière (1909-1911).

Professeur agrégé à la Faculté (1920).

TITRES ET FONCTIONS HOSPITALIÈRES

Externe des Hôpitaux (1901).

Interne des Hôpitaux (1904).

Médecin des Hôpitaux (1914).

Médecin de l'Hôpital Laënnec (1927).

DISTINCTIONS ET RÉCOMPENSES

Lauréat de la Faculté de Médecine, Médaille d'argent (Thèse).

Chevalier de la Légion d'Honneur à titre militaire (1920).

SOCIÉTÉS SAVANTES

Membre de la Société Médicale des Hôpitaux.

Membre de la Société de Biologie.

Membre de la Société de Neurologie, de la Société d'Oto-Neuro-Oculistique, de la Société de Psychiâtrie, de la Société Clinique de Médecine Mentale.

Membre de la Société française d'Histoire de la Médecine.

Membre de la Société Chimique de France, de la Société de Chimie Biologique (Membre du Conseil), de la Société de Chimie Physique.

Membre de la Société de Physique.

CONGRÈS

Rapporteur au Congrès Français de Médecine (Strasbourg 1921).

Rapporteur au premier Congrès de Langue française de Chimie Biologique (Lille 1927).

ENSEIGNEMENT

Conférences de Pathologie Interne à la Faculté (trois semestres comme agrégé et un semestre comme suppléant, au décès du Professeur Rénon).

Suppléance de la Clinique Médicale de l'Hôtel-Dieu, au décès du Professeur Gilbert (Mars-Novembre 1927).

Moniteur de Trachéotomie et de Tubage à l'Hôpital des Enfants-Malades (1907).

Conférences de Séméiologie et de Clinique des maladies du Système Nerveux faites à la Clinique des Maladies Nerveuses.

Conférences sur l'Anatomie Pathologique et la Clinique des Maladies Nerveuses faites à la Clinique Médicale de Beaujon (Prof. Debove) et à la Clinique Médicale de l'Hôtel-Dieu (Professeurs Gilbert et Carnot).

Articles didactiques. Revues Générales. Journalisme médical.

J'ai écrit pour les divers traités en cours (Traité de Médecine, Traité de Médecine et de Thérapeutique, Traité du Sang, etc...) divers articles didactiques que je me borne à signaler. J'insisterai un peu davantage sur les Revues annuelles que je donne depuis quelques années au Paris Médical, sur la Neurologie (en collaboration avec H. Schaeffer) et sur les Maladies Mentales(en collaboration avec Noël Péron). J'ai pensé qu'il était préférable de ne pas comprendre ces Revues comme une simple énumération de tous les travaux parus dans l'année, mais d'en choisir quelques-uns, que leur importance théorique et pratique met au premier plan, pour les exposer avec une certaine ampleur, en ne négligeant pas la critique.

Secrétaire Général du Comité de Rédaction du Paris Médical, j'ai écrit pour ce journal d'assez nombreux articles d'actualité auxquels je ne consacrerai que cette simple mention.

TITRES MILITAIRES

Mobilisé le 2 Août 1914 comme médecin aide-major de 1re classe à l'Hôpital d'Evacuation N° 3.

Le 16 février 1915, affecté à l'ambulance 12/2 à Fismes (Ve armée).

Le 15 janvier 1916, promu médecin-major de 2e classe.

Le 1er mars 1916, affecté au Centre hospitalier de Château-Thierry, comme médecin-chef du Centre Neurologique (Ambulances 15/1 et 1/69, Hôpital Complémentaire N° 32).

A la suite de la retraite de Château-Thierry (30 Mai 1918) affecté à la IVe armée, à Châlons-sur-Marne (Hôp. Complém. N° 3).

Le 11 novembre 1918, affecté au Gouvernement Militaire de Paris (Hôp. Buffon).

Démobilisé le 20 Juin 1919.

Titulaire d'une citation décernée après les événements de Château-Thierry (24 juillet 1918).

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

INTRODUCTION

Je me suis occupé conjointement de médecine clinique et de biologie pure ou appliquée.

Au point de vue clinique je me suis surtout attaché à la neurologie : neurologie organique et fonctionnelle, neurologie dite viscérale. C'est à elle que je me consacre de préférence dans mon service et ma consultation de l'hôpital Laënnec.

Dans le domaine de la biologie médicale j'ai volontairement limité mon activité à un petit nombre de sujets que j'ai essayé d'approfondir dans la mesure de mes forces, en leur appliquant les techniques les plus précises de la chimie et de la physique. Ces recherches sont relatives aux glycémies, aux glycosuries, aux états diabétiques confirmés et aux états prédiabétiques. Elles m'ont amené à des études sur les glandes vasculaires sangunes (et principalement l'hypophyse) considérées surtout dans leurs rapports avec le métabolisme des glucides.

Je passerai donc en revue ce qui a trait :

1° Au système nerveux ;

2° Aux glycémies, aux glycosuries et au diabète.

3° Aux glandes vasculaires sanguines.

Dans un 4e et dernier chapitre je rapporterai quelques recherches faites sur divers autres sujets.

J'essaierai de montrer que, dans le cours de mon travail, j'ai toujours été dominé par le souci *de la technique.* J'en ai perfectionné quelques-unes et j'en ai introduit d'originales.

Je me permettrai, dans cet exposé, d'insister sur celles de mes recherches auxquelles j'attache le plus d'importance. En faisant la revue critique de cè que j'ai produit, je crois que le meilleur et le plus personnel concerne :

1° *Les techniques des injections profondes* dans le traitement des névralgies faciales.

2° *L'épreuve de l'hyperglycémie alimentaire* qui fit, il y a vingt ans, l'objet de ma thèse et des travaux qui l'ont suivie. La fortune de cette épreuve a dépassé mon attente, surtout depuis qu'elle nous est revenue d'Amérique. J'espère prouver que nous en avions compris tout l'intérêt et que nos publications renferment l'essentiel de ce qui a été développé depuis.

3° *L'application des méthodes optiques à l'analyse chimique biologique.*

4° *La technique d'estimation des glycémies.* Elle m'a occupé pendant des années. Je crois pouvoir dire que notre méthode de 1927 est la meilleure de celles qui existent à l'heure actuelle et l'emporte sur les procédés les plus en vogue publiés en France ou à l'Etranger.

PREMIÈRE PARTIE

SYSTÈME NERVEUX

Parmi nos publications sur les maladies du Système nerveux, nous ne rapporterons avec quelque détail que celles qui nous paraissent avoir une portée un peu générale. Nous avons eu, comme chacun, l'occasion de présenter à diverses sociétés un assez grand nombre d'observations isolées de maladies rares ou simplement curieuses Nous nous bornerons à en donner la nomenclature à la fin de ce chapitre

RECHERCHES SUR LES NÉVRALGIES

Traitement de la névralgie faciale rebelle par les injections d'alcool (en collaboration avec M. F. Lévy). *Académie de Médecine* 9 janvier 1906.
Même sujet. *Presse médicale*, 17 février 1906.
Même sujet. *Société de Neurologie*, 5 avril 1906.
Traitement du spasme de la face (en collaboration avec M. F. Lévy). *Société de Neurologie*, 3 mai 1906.
Traitement de la Sciatique par les Injections massives de sérum artificiel (en collaboration avec M. F. Lévy). *Société de Neurologie*, 4 juillet 1907.
Traitement de la névralgie faciale rebelle par les injections d'alcool (en collaboration avec M. F. Lévy). *Bulletin médical*, février 1908.
Traitement de la névralgie faciale (en collaboration avec M. F. Lévy). *Journal des Praticiens*, 8 août 1908.
Les névralgies et leur traitement (en collaboration avec M. F. Lévy). Un volume des Actualités médicales. J.-B. Baillière et fils. 1909.
Quelques considérations à propos d'un cas de névralgie faciale. *Société de Neurologie*, 12 janvier 1911.
Considérations sur la névralgie faciale. Notes pratiques d'actualité médicale. Mars 1927.

Nous développerons surtout ici ce qui est relatif à la névralgie faciale et dirons ensuite quelques mots de la sciatique.

Névralgie faciale

C'est de la névralgie faciale que nous nous sommes surtout occupé. Nous avons commencé à suivre ces malades dès la seconde année de notre internat à la Clinique des maladies nerveuses, et avons observé un nombre considérable de

ces névralgies. Nous avons été des premiers, F. Lévy et moi-même, à expérimenter en France la méthode des injections profondes d'alcool, introduite par Schlösser, de Munich. Nous en avons perfectionné la technique et préconisé un procédé d'injections qui a été généralement adopté et a pris depuis un essor rapide. Les travaux de Scherb et Ferrari, Brissaud et Sicard, Patrick et Hecht, Harris, Grennfield Sluder, Pussep, etc... sont postérieurs aux nôtres.

Dans le petit volume que nous avons écrit sur les névralgies, en collaboration avec F. Lévy, nous divisons la névralgie faciale en deux variétés: névralgie faciale symptomatique et névralgie faciale essentielle, cette dernière portant également les noms de grande névralgie faciale, de tic douloureux et aussi de névralgie épileptiforme (Trousseau). On sait que ces deux variétés s'opposent pour ainsi dire trait pour trait.

A-t-on affaire à une douleur *continue*, plus souvent sourde que suraiguë, observe-t-on les points de Valleix, y a-t-il de l'anesthésie ou de l'hypoesthésie dans le territoire douloureux, on est assuré d'avoir affaire à une névralgie faciale symptomatique. Il faut en chercher la cause dans une irritation toxique ou infectieuse, dans une compression du nerf en un point quelconque du long trajet qui s'étend du bulbe à la périphérie. La grande névralgie faciale au contraire procède par accès, en général brefs, mais atrocement pénibles. Dans leur intervalle, le malade n'éprouve aucune douleur et c'est en vain que l'on recherche les points de Valleix. Il y a quelquefois de l'hyperesthésie, mais jamais d'anesthésie du territoire douloureux. Un spasme facial, improprement appelé tic, est fréquemment associé à la douleur. C'est la grande névralgie faciale qui a longtemps défié les efforts de la thérapeutique : c'est d'elle que nous nous sommes beaucoup occupé.

A notre avis, le traitement comprend trois étapes : 1° traitement médicamenteux et électrique ; 2° traitement par les injections d'alcool ; 3° traitement chirurgical proprement dit. Nous ne parlerons ici que du second, car c'est là seulement que nous avons fait œuvre originale.

Le traitement par les injections d'alcool ne doit jamais être appliqué d'emblée. Bien que la méthode ait actuellement largement fait ses preuves, ce serait une faute que d'y soumettre indistinctement tous les malades atteints de grande névralgie faciale. Il n'est pas indifférent, quand on peut l'éviter, de détruire le trijumeau. La thérapeutique médicamenteuse et surtout l'électricité ont de nombreuses indications. Il est, en particulier, nécessaire d'y avoir recours quand le diagnostic du tic douloureux n'est pas tout à fait certain, que l'on soupçonne une névralgie faciale symptomatique ou une de ces algies centrales assez fréquentes chez les névropathes et dans lesquelles tout traitement local très actif est formellement contre-indiqué. Mais, *ces réserves faites, il est incontestable que, dans les formes intenses et rebelles, la méthode des injections d'alcool mérite la première place.*

On peut pratiquer des injections *superficielles*, suivant la technique de MM.

Pitres et Verger, des injections *intracanaliculaires* et des injections *profondes*. Ce sont ces dernières que nous avons employées le plus souvent suivant la technique que nous avons réglée.

Elles sont, et de beaucoup, les plus efficaces. Elles se pratiquent au niveau de la base du crâne, à l'émergence du nerf maxillaire supérieur (trou grand rond) et à l'émergence du nerf maxillaire inférieur (trou ovale).

I. — Injection au trou grand rond (Injection du maxillaire supérieur).

Comme le montre la figure 1, nous prolongeons verticalement le bord postérieur, toujours nettement perceptible, de l'apophyse orbitaire de l'os malaire jusqu'au bord inférieur du zygoma. En ce point, au ras de l'arcade, on enfonce l'aiguille. On la dirige en haut, l'inclinant assez fortement, à 30° environ sur la

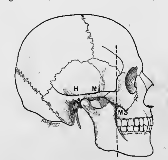


Fig. 1. — Vue latérale du crâne. H, heurtoir ; MS, point de pénétrations pour l'injection au trou grand rond.

verticale, de façon à atteindre, à la profondeur de 5 centimètres, le plan qui affleure le bord inférieur des os propres du nez. Arrivée à 5 centimètres, la pointe touche le tronc du nerf maxillaire supérieur au plafond de la fosse ptérygo-maxillaire. Il peut se faire qu'avant cette distance l'aiguille bute sur un plan osseux. Si c'est aux environs de 2 centimètres, il s'agit de la pointe, anormalement développée, du coroné : il faudra alors incliner légèrement en avant. Si c'est plus profondément, vers 4 centimètres, ce pourra être la tubérosité maxillaire ou, plus souvent, l'aile externe de l'apophyse ptérygoïde. Dans le premier cas, il faudrait se diriger légèrement en arrière et, dans le deuxième, aller un peu en avant. On est dans la

bonne direction quand on peut pénétrer sans difficulté jusqu'à cinq centimètres. Une fois l'aiguille engagée dans le couloir ptérygo-maxillaire, on visera à aller le plus haut et le plus en arrière possible. On est arrêté en général par un plan osseux : parfois, cependant, on n'a pas cette sensation, mais il faut se garder de dépasser 5 centimètres : on risquerait de pénétrer dans l'orbite par une fente sphéno-maxillaire anormalement développée.

Dans son trajet l'aiguille a perforé peau et tissu cellulaire, les fibres antérieures du masséter, le bord du tendon du temporal. Elle chemine alors dans la graisse de la fosse ptérygo-maxillaire. L'artère maxillaire interne est placée plus bas On atteint enfin le tronc du nerf.

II. — Injection au trou ovale (injection du nerf maxillaire inférieur)

Comme le montrent les figures 2 et 3, le trou ovale est placé immédiatement en arrière du rebord osseux postérieur de l'aile ptérygoïdienne.

Ici encore nous avons pris comme point de repère l'arcade zygomatique.

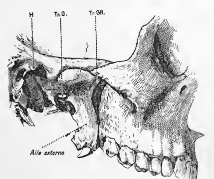


Fig. 2. — Région du trou ovale ; H Heurtoir ; Tr. O, trou ovale ; Tr. GR, trou grand rond.

Avec un compas à pointes mousses, on détermine le point situé au ras du bord inférieur de cette arcade, à 25 millimètres en avant du *heurtoir* (1) de Farabeuf En ce point, on enfonce presque verticalement l'aiguille, en la dirigeant cependant très légèrement en avant et en haut. Dans ces conditions on est toujours arrêté,

(1) Farabeuf désigne de ce nom la branche de bifurcation descendante de la racine longitudinale du zygoma. Elle est toujours facile à palper. C'est le point marqué H sur les figures 1 et 2.

vers 3 cmc. 5 par le plan osseux que forme l'implantation cranienne de l'aile externe ptérygoïdienne : il faudra alors reculer : mais on ne peut le faire sans retirer l'aiguille de quelques millimètres pour la dégager des fibres du ptérygoïdien externe. On imprime alors à la pointe un très faible mouvement de recul et on l'enfonce à nouveau. Bute-t-on encore une fois sur la même paroi osseuse, il sera nécessaire de recommencer la même manœuvre. Mais bientôt on sent l'aiguille qui franchit le rebord osseux postérieur de l'aile ptérygoïdienne et s'enfonce dans

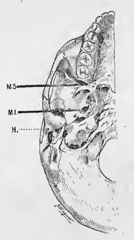


Fig. 3. — Base du crâne. H, Heurtoir ; MI, point de pénétration pour l'injection au trou ovale ; MS, point de pénétration pour l'injection au trou grand rond.

la profondeur. Le malade éprouve à l'instant la douleur caractéristique. On est alors en bonne place au niveau du trou ovale ou immédiatement en avant de lui : dans ce dernier cas, il suffit d'exécuter un dernier mouvement de recul pour piquer la pointe de l'aiguille dans le tronc du nerf.

Cette technique précise, qui exige une aiguille forte et résistante, n'a que des avantages. D'une part, le contact du plan osseux renseigne sur la profondeur à laquelle on doit se tenir : de plus et surtout on aborde le trou ovale par son pôle antérieur et ceci permet d'éviter sûrement le seul organe à ménager, l'artère méningée moyenne qui est placée plus en arrière.

Dans ce trajet sont successivement traversés peau et tissu cellulaire sous-cutané, les insertions zygomatiques du masséter, la partie toute postérieure du tendon du temporal. La pointe croise ensuite le bord supérieur du ptérygoïdien externe dont elle peut entamer les fibres les plus élevées et arrive enfin au tronc nerveux qui va s'épanouir en ses branches terminales. Les organes dangereux, artère transverse de la face, artère maxillaire interne et leurs veines sont placées dans un plan sous-jacent.

III. — Instrumentation.

Nous avons, dès le début, préconisé l'emploi d'aiguilles d'acier solides, vissées sur seringue. Quoi que l'on en ait dit, nous sommes convaincu que des aiguilles de platine fines et longues sont moins appropriées à la recherche minutieuse des troncs nerveux. Nous avons exposé, dans nos différents mémoires, la technique d'anesthésie qui nous permet de rendre les injections sinon indolores, du moins très supportables pour le malade. Certains auteurs étrangers ont cru devoir préconiser une anesthésie générale au chlorure d'éthyle. Cela nous paraît une erreur grave. Les sensations accusées par le sujet sont un des meilleurs guides pour la réussite de l'intervention. Nous ne pratiquons presque jamais l'injection d'alcool (0 cmc. 5 à 1 cmc. 5 d'alcool à 90°, suivant les cas) sans avoir obtenu, au préalable, par la seule injection de cocaïne, ou de novocaïne, une anesthésie plus ou moins marquée dans le territoire du nerf visé, anesthésie qui est la preuve irréfutable de la réussite de la petite opération.

IV. — Résultats.

Nous avons traité, depuis vingt trois ans, un nombre considérable de malades par l'alcoolisation profonde. Il est incontestable que les résultats sont excellents et qu'ils sont constants quand l'injection est bien faite et les malades bien choisis. Nous répétons qu'il faut, en règle générale, s'abstenir de l'injection d'alcool dans les névralgies faciales du type continu, qui sont en général symptomatiques. Il faut s'en abstenir aussi dans les algies centrales, dites sympathiques, que l'on nomme aussi névralgies de Sluder et que nous appelons volontiers *causalgie faciale*. De même dans les algies post-zostériennes. Ces cas mis à part, l'alcoolisation donne au malade un soulagement instantané et total. Il est malheureusement rarement définitif. A notre avis, une neurolyse bien faite doit donner deux ans de calme. Nous avons eu des succès de cinq et sept ans ; mais ils sont exceptionnels. Il est vrai qu'en cas de récidive, il n'y a aucun inconvénient à reprendre l'injection. Cependant cette récidive, qui est la règle, est une grosse infériorité de l'alcoolisation vis à vis des techniques chirurgicales proprement dites, et, en particulier,

de la neurotomie rétro-gassérienne. Il y a vingt-cinq ans, les chirurgiens ne pratiquaient que des opérations périphériques — qui n'ont aucun avantage sur l'alcoolisation — ou la gassérectomie, intervention mutilante et grevée d'une lourde mortalité. Aussi les injections neurolytiques ont-elles été, à l'époque, un grand bienfait. Mais les progrès de la technique chirurgicale ont transformé la situation et, aujourd'hui, la neurotomie rétro-gassérienne, peut, entre les mains d'un chirurgien exercé, être qualifiée d'opération bénigne, et donnant un résultat définitif. Pour ma part, j'ai tendance à confier de plus en plus les malades au chirurgien et *je crois que dans l'avenir l'alcoolisation ne vivra que des contre-indications de la neurotomie.*

Avec une bonne technique et de la prudence, l'alcoolisation profonde ne comporte pas de risques. Il faut recommander aux débutants d'éviter l'erreur commune d'aller trop en profondeur.

A ces considérations primordiales sur la technique et les résultats des injections nous voudrions. en joindre quelques autres.

1° Possibilité de faire fuser l'alcool jusqu'au ganglion de Gasser. — Nous avons remarqué depuis longtemps et publié le premier des observations d'un fait curieux que l'on peut relever au cours des injections faites dans le tronc du maxillaire inférieur, au niveau du trou ovale. L'anesthésie que l'on provoque se limite d'ordinaire au territoire du maxillaire inférieur. Mais il y a des exceptions. Nous avons pu obtenir, dans quelques cas, une hémianesthésie faciale, la perte de la sensibilité atteignant les territoires du maxillaire supérieur et de l'ophtalmique.

En présentant ces faits à la Société de Neurologie, nous ajoutions les considérations suivantes : « Un fait plus important au point de vue pratique est celui de « l'anesthésie frappant globalement toute la sphère du trijumeau après injection « d'une seule branche. J'ai eu l'occasion de rencontrer plusieurs cas de ce genre et « uniquement après injection au maxillaire inférieur. On peut l'expliquer, je « crois, par les connexions anatomiques. Quand on injecte au trou ovale, on est à « un centimètre à peine du ganglion de Gasser et on peut parfaitement admettre « qu'une injection fuse jusqu'à lui le long du nerf ou dans le nerf. Dans deux cas « où l'injection de cocaïne fut suivie d'une injection d'alcool, j'ai remarqué que « l'anesthésie produite fut absolument totale et qu'elle persista, *complète*, pendant « beaucoup plus longtemps qu'elle ne le fait dans l'injection périphérique la mieux « réussie. C'est une raison de plus pour penser que le ganglion de Gasser a été « atteint. Enfin, dans un cas que j'ai observé, il y eut un début de kératite qui, « fort heureusement, guérit vite et sans incident et ceci nous démontre péremptoi- « rement que le ganglion avait été touché. *A priori*, on pourrait se féliciter de « cette possibilité, qui permettrait de réaliser d'un coup d'aiguille une gassérec- « tomie idéalement simple. Mais ce sont justement les risques de cette gassérec-

« rectomie, la kératite en particulier, les troubles trophiques, qui à mon avis doivent « faire éviter cette manière de procéder, quoique, en cas de réussite, on soit assuré « de procurer au malade une sédation de très longue durée, peut-être indéfinie. « Aussi je crois que le plus sage est d'injecter toujours la cocaïne au préalable « et de surveiller la forme de la zone d'anesthésie avant de pousser l'alcool. »

Actuellement nous concluerions toujours de même : mais nous devons signaler cependant que, depuis, à l'étranger, quelques auteurs se sont montrés plus téméraires ou, si l'on veut, plus hardis et qu'ils cherchent au contraire à obtenir systématiquement cette fusée de l'alcool vers le ganglion (Taptas, Härtel).

2° **Déductions anatomo-physiologiques.** — Nous mentionnerons enfin que, au cours de ces interventions thérapeutiques qui réalisent sur l'homme de vraies expériences physiologiques, on observe des faits importants pour l'anatomie et la physiologie. Ce sujet a été traité par Cushing, en s'appuyant sur les résultats de 40 gassérectomies totales. Sans prétendre à une telle ampleur, nous avons fait des remarques intéressantes touchant les points suivants :

a) DÉDUCTIONS ANATOMIQUES. — *Les nerfs de la face.* — Ayant pratiqué sur presque tous les nerfs de la face des interventions périphériques ou profondes, nous avons vu combien est variable la distribution des différents nerfs sensitifs périphériques. En particulier il y a, pour l'innervation de la région temporale, les balancements les plus étendus entre les sphères de l'auriculo-temporal, du temporo-malaire et de l'ophtalmique.

L'innervation du voile du palais. — On sait que les anatomistes discutent sur la part qui revient au facial dans l'innervation motrice du voile du palais. Pour les uns, il en serait le nerf moteur. Les fibres motrices vélo-palatines suivraient le nerf vidien, le ganglion sphéno-palatin et le nerf maxillaire supérieur pour atteindre le voile. Nous avons pratiqué de nombreuses injections d'alcool dans la fosse ptérygo-maxillaire qui ont détruit le maxillaire supérieur comme permettait d'en juger l'anesthésie cutanée et muqueuse. Nous avons maintes fois examiné avec soin le voile du palais sans y trouver trace d'hémiplégie vélo-palatine. Ceci apporte un appui décisif à la thèse soutenue par Vulpian, par Lermoyez, qui dénient au facial tout rôle dans l'innervation motrice du voile et attribuent cette dernière au plexus pharyngé.

b) DÉDUCTIONS PHYSIOLOGIQUES. — *Comment réapparaît la sensibilité.* — Nous avons examiné la manière dont revient la sensibilité après l'anesthésie due aux injections. En général la phase pendant laquelle toutes les sensations sont abolies est fort courte. La sensibilité thermique revient la première en même temps que la piqûre commence à être perçue, mais comme simple contact. Puis la sensibilité douloureuse réapparaît en même temps que la sensation tactile. Tout cela évolue en un temps fort variable : souvent il persiste encore après deux ou trois années un léger degré d'hypoesthésie. Nous aurions désiré, à l'exemple

de Head, consacrer à cette question une étude très minutieuse, explorer les sensibilités profondes, etc... Le temps nous a fait défaut pour cela : c'est un sujet à reprendre.

L'ataxie linguale. — Nous terminerons en signalant un fait qui a son importance théorique et pratique. Chez un sujet atteint de névralgie faciale bilatérale, nous avons pratiqué une injection des deux nerfs maxillaires inférieurs droit et gauche. Les douleurs cessèrent : mais alors apparut un inconvénient qu'il était facile de prévoir, mais auquel nous avouons n'avoir pas songé. Par suite de l'injection bilatérale, la langue était totalement anesthésique *et par là elle devint ataxique,* exactement suivant le même mécanisme que le deviennent les tabétiques qui ont perdu leurs sensibilités profondes. Le malade en était fort gêné pour se nourrir : il mangeait fort salement, les morceaux étant projetés hors de la bouche par les mouvements incoordonnés de la langue : il était obligé de les guider avec le doigt. Cela dura quelques semaines, jusqu'à ce que la sensation fût en partie revenue. Le fait est à retenir en raison de la netteté du mécanisme de cette « ataxie linguale ». Ce trouble fut fort pénible au malade dont il gênait l'alimentation et qu'il exposait à des railleries. Aussi faut-il hésiter devant une névralgie faciale bilatérale. Elle est heureusement fort rare.

3o **Pathogénie de la névralgie faciale.** — Le tic douloureux est une affection très mystérieuse. Il n'existe guère d'autres névralgies qui ait cette symptomatologie « à décharges » avec retour complet à la normale entre les crises.

Pour prendre une comparaison électrique, tout se passe comme si un appareil nerveux sentitif se chargeait à un potentiel croissant: quand la tension est suffisamment élevée, la décharge douloureuse éclate. On observe alors une période de calme ; puis l'appareil se recharge, et ainsi de suite.

Quel est le point des centres nerveux qui réagit de la sorte en créant de la douleur ? Nous croyons, pour notre part, que ce point est central et qu'il est inexact d'attribuer l'affection à une irritation légère du ganglion de Gasser ou des branches périphériques du trijumeau. Cela ne saurait amener qu'une névralgie du type continu, symptomatique. Peut-être s'agit-il du long noyau bulbo-médullaire du trijumeau. Mais c'est là une hypothèse qui ne se base, à notre connaissance, sur aucune constatation nécropsique irréfutable.

En tout cas, le fait indiscutable que la douleur peut céder à certaines interventions périphériques ne prouve rien contre cette hypothèse d'une lésion centrale. Quel que soit l'appareil sentitif dont la réaction, en quelque sorte explosive, fait de la douleur, il est hors de doute que cette réaction est entretenue et déclenchée par des excitations venues de la périphérie. Aussi la suppression de ces excitations par les diverses opérations dont il s'agit amène-t-elle tout naturellement la suspension des phénomènes douloureux.

Quand l'arc sentitif est complètement et définitivement détruit par la neurotomie rétro-gassérienne par exemple, la névralgie disparait pour toujours. A-t-on fait une opération moins radicale, par exemple une simple alcoolisation périphérique, la sédation des douleurs n'est que temporaire. Tant qu'il persiste de l'anesthésie dans le territoire injecté, il est rare qu'elles réapparaissent ; quand celle-ci a disparu, il faut craindre leur retour. Il semble que les excitations, qui repassent normalement, remettent en charge l'appareil sensitif jusqu'à l'apparition de nouvelles décharges.

Pour essentiel que soit à notre avis, le rôle des excitations périphériques, il va de soi qu'elles ne sont pas tout. *Elles doivent s'exercer sur un centre prédisposé.*

De nombreux faits prouvent les relations de la névralgie faciale avec les perturbations du sytème nerveux végétatif. Nous avons publié l'observation d'une malade chez laquelle un tic douloureux très intense disparaissait dès qu'elle devenait enceinte pour réapparaitre dès la délivrance. D'autre part, il est classique de dire que la névralgie faciale essentielle est un des attributs de la diathèse neuro-arthritique. C'est une vérité incontestable : *comme nous l'exposerons dans une autre partie de ce travail, nous avons rencontré certaines réactions biologiques qui sont constantes chez les arthritiques* (*coefficient glycémique élevé*, v. 2e partie ; *glycosurie hypophysaire et adrénalique positives*, v. 3e partie). *Or ces réactions s'observent d'une façon régulière dans la névralgie faciale essentielle.* Cette question de terrain a pour nous la plus grande importance pour la compréhension du tic douloureux. S'agit-il, comme le voulait Jaboulay, d'une modification des centres liée à une excitation du sympathique ? Le résultat des épreuves faites chez ces malades avec l'adrénaline et l'extrait hypophysaire semble appuyer cette opinion. Cependant on a soutenu qu'il s'agit non d'une excitation, mais d'une paralysie du sympathique (Pette).

Quoiqu'il en soit de ces divergences, le rôle du système nerveux neuro-végétatif ne paraît pas niable ; et, en rassemblant toutes ces données, nous croyons que l'on peut aboutir à la conception suivante de l'accès névralgique : **C'est la décharge, sous l'influence d'excitations périphériques, d'un noyau sensitif sensibilisé par déséquilibre neuro-végétatif.**

Si l'essence de la névralgie faciale est bien une modification de l'excitabilité d'un centre, on peut penser à une thérapeutique pathogénique qui viserait à ramener ce centre à l'état normal. Les essais, tant chirurgicaux que médicaux, faits dans cette direction n'ont abouti qu'à des résultats incomplets. Partant de l'idée qu'il faut exciter le parasympathique, dans la névralgie faciale essentielle, Ratner a préconisé l'extrait parathyroïdien. Ce produit ne nous a rien donné de net : par contre, nous avons obtenu des résultats encourageants par l'emploi de l'insuline.

Ce traitement a été appliqué dans huit cas de tic douloureux. Il s'agissait de

formes intenses et anciennes dont plusieurs duraient depuis nombre d'années. On injecta l'insuline en commençant par 15 unités cliniques, mais le plus souvent, les doses furent rapidement portées à 45 et même 60 unités par 24 heures, en deux ou trois injections. Après chaque piqûre, les malades recevaient un repas riche en hydrates de carbone ; grâce à ces précautions, l'insuline fut remarquablement tolérée et il n'y eut pas d'accident d'hypoglycémie, sauf quelques crises sudorales sans gravité qui cédèrent immédiatement à l'ingestion d'un verre d'eau sucrée.

Sur les huit cas, nous eûmes quatre échecs absolus ; chez deux malades, le succès fut, au contraire, brillant et rapide. Chez les deux derniers sujets le résultat, bien qu'appréciable, ne fut que partiel.

On voit donc, par la relation de ces essais, que le traitement du tic douloureux par l'insuline est loin d'être infaillible. Même dans les cas heureux, il n'est pas sans risques, vu les doses de produit auxquelles on pourra être obligé de monter. Enfin, il est impossible de savoir, *a priori*, si, dans un cas donné, on a ou non des chances de succès. On a pratiqué chez les huit malades l'épreuve de la glycosurie expérimentale : elle se montra nettement positive dans la moitié des cas. On aurait pu penser que ces quatre sujets— diabétiques frustes — auraient bénéficié au premier chef du traitement. Il n'en a rien été, nous avons eu des échecs absolus alors que la glycosurie expérimentale avait été très accentuée.

Nous pouvons conclure que l'action de l'insuline sur le tic douloureux est réelle, mais inconstante. Elle n'est que de second ordre au point de vue thérapeutique ; nous possédons des méthodes dont l'efficacité est beaucoup plus durable et régulière. Mais elle est importante au point de vue de la pathogénie de la névralgie faciale. A notre avis cette action ne saurait être considérée comme un simple phénomène de choc, car l'adrénaline ou l'extrait hypophysaire, qui choquent tout autant, ne produisent rien d'analogue.

Elle est plus spécifique et, comme l'insuline est un excitant du parasympathique, il est vraisemblable que l'effet thérapeutique, quand il se produit, résulte de cette excitation. Cela tend à confirmer les idées exposées plus haut sur le rôle de l'innervation végétative dans la genèse du tic douloureux.

Névralgie sciatique.

Nous avons réglé, avec M. Lévy, un procédé permettant de traiter les névralgies sciatiques rebelles par des injections profondes de sérum cocaïné. Il va de soi, en effet, que l'on ne saurait traiter la névralgie sciatique par des injections d'alcool. Nous n'ignorons pas que certains auteurs les ont préconisées, à l'étranger: mais nous avons protesté dès le début contre cette façon de faire, qui expose à des catastrophes. Nous avons constaté expérimentalement, par la méthode de Marchi, qu'en injectant de l'alcool dans le sciatique d'animaux, on produit une dégénérescence

complète du bout périphérique du nerf. Par contre l'injection de sérum artificiel, cocaïné ou stovaïné, n'offre aucun inconvénient.

Voici le manuel opératoire que nous avons indiqué. Il consiste à repérer l'épine sciatique. Celle-ci répond en général, d'après nos mensurations, *à l'union du tiers interne avec les deux tiers externes d'une ligne tirée de l'articulation sacro-coccygienne au bord postéro-externe du grand trochanter*. En se plaçant à un pouce en dehors, on est à l'aplomb du sciatique. (Voir fig. 4).

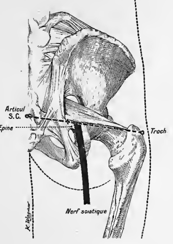


Fig. 4. — Région de l'échancrure sciatique.

Une aiguille longue de 10 centimètres est alors enfoncée perpendiculairement : suivant les sujets, la profondeur à atteindre varie de 4 à 5 centimètres jusqu'à 8 ou 9. Point n'est besoin de tâtonner longtemps. Le malade éprouve rapidement une sensation douloureuse, généralement obtuse, qui parcourt le trajet du nerf. On abouche à l'aiguille une seringue remplie de sérum stovaïné ou cocaïné (0 gr. 04 p. 100) et on pousse lentement l'injection. Nous n'avons pas usé des doses massives dont parlent Schleich et Alexander, doses de 120 à 150 centimètres cubes qui provoquent le soir même un accès de fièvre. Nous n'avons

pas dépassé 40 à 60 centimètres cubes. L'injection peut se répéter sans difficulté à un court intervalle.

L'injection de sérum artificiel peut amener, dans certains cas de sciatique, un soulagement presque instantané : mais il faut bien reconnaître que ces cas sont rares. Cela tient à ce que les sciatiques exclusivement périphériques sont l'exception. Dejerine et ses élèves ont bien montré que, le plus souvent, le syndrome sciatique est d'origine radiculaire. Une intervention périphérique ne pourra donc parvenir à l'amender.

RECHERCHES DE DYNAMOMÉTRIE CLINIQUE

Description d'un nouvel appareil dynamométrique (en collaboration avec M. FRANÇAIS). Chiffres normaux obtenus chez l'homme. *Revue neurologique*, 1911, p. 469.
Etude dynamométrique de quelques groupes musculaires chez les hémiplégiques (en collaboration avec M. FRANÇAIS). *Société de Neurologie*, 6 avril 1911.
Note sur l'examen dynamométrique des myopathiques (en collaboration avec M. FRANÇAIS) *Société de Neurologie*, 6 juillet 1911.
Recherches dynamométriques (en collaboration avec M. FRANÇAIS). *Communication au Congrès de Lyon*, octobre 1911.
Etude de dynamométrique de quelques groupes musculaires dans les paraplégies spasmodiques (en collaboration avec M. H. FRANÇAIS). *Société de Neurologie*, 9 novembre 1911.
Recherches de dynamométrique clinique (en collaboration avec M. H. FRANÇAIS). *Paris médical*, avril 1912.

Dans nos différents travaux sur ce sujet, tous faits en collaboration avec M. H. Français, nous avons insisté sur l'intérêt que présente l'étude de la force musculaire au point de vue physiologique et pathologique. Cet intérêt avait d'ailleurs été compris depuis fort longtemps et le nombre des dynamomètres imaginés dans ce but est assez grand. Mais, pour des raisons de commodité, la grande majorité des mesures effectuées a porté seulement sur l'action des fléchisseurs de la main. Il est cependant hors de conteste que la mesure gagnerait à être étendue à un plus grand nombre de régions. L'examen d'un seul muscle peut être suffisant dans le cas où une maladie générale a altéré l'ensemble du système musculaire. Cela n'est pas le cas dans la plupart des affections du système nerveux. Aussi avons-nous cherché un nouvel appareil dynamométrique qui réalisât les conditions suivantes :

1° Mesurer la force de tous les groupements musculaires dans des conditions toujours identiques ;

2° Dissocier, aussi exac ement que possible, les diverses actions musculaires en évitant les causes d'erreur résultant de la mise en jeu de groupes musculaires étrangers à celui que l'on étudie. *Ce point a une importance capitale*

3° Rendre l'examen aussi pratique et peu fatigant que possible pour le sujet examiné.

Nous avons essayé de résoudre ces desiderata au moyen de l'appareil dont la photographie ci-contre (fig. 5) représente la pièce essentielle.

Dans cet appareil, l'effort à mesurer, quel qu'il soit, est transmis par un système simple à un dynamomètre installé à un poste fixe. C'est un dynamomètre hydraulique et à traction du système Richard. Il est formé d'une cuvette hermétiquement close par une membrane de caoutchouc, exactement remplie d'eau, et communiquant, par un tube en cuivre, avec un manomètre métallique. Un piston s'enfonce dans cette cuvette, en déprimant la membrane, ce qui actionne l'aiguille du dynamomètre. C'est sur ce piston qu'agit l'effort à mesurer. Le tube de cuivre rattachant le dynamomètre au manomètre est malléable, et cette disposition permet de placer l'appareil de lecture à une hauteur commode pour l'observation.

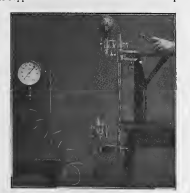


Fig. 5. — Vue de l'appareil monté sur sa griffe.

Avec ce système, on est à l'abri de toutes les causes d'erreur dues à la déformation des ressorts et il n'y a presque pas d'inertie.

Pour toutes ces explorations, le sujet est couché et immobilisé sur une solide table en bois de hêtre de 2 mètres de côté, afin de rendre faciles toutes les évolutions nécessaires à la mesure des divers efforts. L'appareil est fixé au bord de la table au moyen d'une griffe spéciale dont la figure 5 donne une idée exacte et qui permet de placer la poulie sur laquelle se réfléchit l'effort à une hauteur convenable. Le dynamomètre porte une boucle supérieure ; la corde de traction, après s'être réfléchie sur la poulie, vient s'y attacher.

On pourrait théoriquement arriver à la mesure de la force de tous les groupes

musculaires. Mais, pour un certain nombre d'entre eux, il était trop difficile de réaliser une fixation suffisante du sujet et à l'action du groupe étudié serait venu s'ajouter l'effort d'autres muscles. D'ailleurs l'étude d'un certain nombre de groupes bien choisis suffit à donner une idée exacte et complète de la valeur de la musculature en général. Nous nous sommes bornés à l'étude des groupes suivants et avons proposé la fiche que voici pour résumer une observation dynamométrique :

Côté droit	Nom — Diagnostic	Côté gauche
....	Flexion de l'avant-bras sur le bras.	....
....	Extension de l'avant-bras sur le bras.	....
....	Adduction du bras.	....
....	Abduction du bras.	....
....	Flexion de la cuisse sur le bassin.	....
....	Extension de la cuisse.	....
....	Flexion de la jambe sur la cuisse.	....
....	Extension de la jambe.	....
....	Flexion dorsale du pied.	....
....	Extension du pied.	....
....	Adduction des cuisses.	....
....	Abduction des cuisses.	....
....	Flexion des doigts mesurée au dynamomètre de Collin.	....

Les deux photographies ci-contre (fig. 6 et 7), choisies parmi celles que nous



Fig. 6. — Mesure de la force de flexion de l'avant-bras sur le bras.

avons présentées au Congrès de Lyon, nous dispensent de nous étendre plus longuement sur la manière dont nous avons conduit ces examens.

Nous avons appliqué cette technique d'abord à des sujets normaux pour avoir les moyennes physiologiques de la force des divers groupes. Il est en effet curieux de noter que l'on ne trouve nulle part ces renseignements dont l'importance est cependant indiscutable pour l'étude du système musculaire. Nous avons étudié ensuite la force musculaire dans les diverses affections du système nerveux.

A. Sujets normaux. — En nous plaçant dans des conditions qui sont, pour chaque groupe, minutieusement précisées dans nos mémoires, nous avons trouvé, pour des adultes normaux, les chiffres « moyens » que résume le tableau suivant :

Hommes			Femme	
30 kilogr.	Flexion de l'avant-bras sur le bras		18	kilog.
16	—	Extension de l'avant-bras	11, 5	—
44	—	Adduction du bras	37, 5	—
26	—	Abduction du bras	17	—
28	—	Flexion de la cuisse sur le bassin	17	—
plus de 100	—	Extension de la cuisse sur le bassin	80	—
—— 14	—	Flexion de la jambe sur la cuisse	10	—
44	—	Extension de la jambe sur la cuisse	28	—
30	—	Flexion dorsale du pied	18	—
plus de 100	—	Extension du pied	75 à 80	—

Nous avons cherché à savoir si la force du côté droit était supérieure à celle du côté gauche. Les deux côtés sont à peu près équivalents.



Fig. 6. — Mesure de la force d'extension de la cuisse sur le bassin.

B. Sujets pathologiques. — Nous sommes ici obligé de résumer considérablement. Nous avons surtout examiné les types de malades suivants.

1° Hémiplégie. — Il s'agissait d'hémiplégie banale, de siège vraisemblablement capsulaire. Les chiffres que nous avons obtenus nous montrent quelques faits importants.

Tout d'abord nous avons vu, comme tous les auteurs, que, chez l'hémiplégique, la force du côté présumé sain est toujours inférieure aux moyennes normales. Mais surtout nos chiffres montrent que *le déficit moteur existe, du côté malade, dans tous les groupes musculaires et qu'il atteint à peu près la même proportion dans tous les muscles.* Aussi les rapports de la force des muscles antagonistes, du côté hémiplégié, sont sensiblement les mêmes que du côté sain et que chez les sujets normaux. Ces constatations sont en désaccord avec les résultats fournis par

Wernicke et Mann. En ce qui concerne, par exemple, la force des membres inférieurs, on sait que ces auteurs ont soutenu, d'ailleurs sans faire de mesures précises, que le déficit moteur portait presque uniquement sur les raccourcisseurs du membre (muscles de la flexion dorsale du pied, fléchisseurs de la jambe et de la cuisse). Au contraire, les groupes musculaires antagonistes seraient intacts (extenseurs du pied, de la jambe et de la cuisse). Nos recherches précises montrent qu'il n'en est rien. Eles confirment l'opinion émise il y a près de trente ans par le professeur Dejerine quand il rejetait la loi de Mann. Si les muscles dont il s'agit paraissent conservés, c'est que, en raison de leur puissance considérable, la force qui leur reste suffit à refouler la main qui les explore. Mais le dynamomètre montre que le déficit moteur y existe incontestablement et à peu près dans la même proportion que dans leurs antagonistes moins vigoureux.

2° **Paraplégies spasmodiques.** — Nous avons examiné un grand nombre de malades atteints de paraplégie spasmodique (compression de la moelle, hématomyélie, sclérose en plaques, syphilis médullaire) et conservant assez de force pour se prêter à l'examen. Nous avons constaté que le déficit musculaire a, au niveau des deux membres inférieurs, les mêmes caractères qu'il a du côté malade dans l'hémiplégie. Dans chaque groupe, la force musculaire est altérée au prorata de la force normale et le rapport des antagonistes est sensiblement le même que chez le sujet normal.

On voit donc que ces résultats sont assez uniformes, quelle que soit l'étiologie, et l'espoir que nous avions de trouver dans l'examen dynamométrique un élément de diagnostic différentiel ne s'est pas réalisé. Nous dirons simplement que, dans la syphilis médullaire, dont les lésions sont extrêmement diffuses, on trouve parfois des faits s'écartant du type ordinaire, les fléchisseurs étant plus touchés que les extenseurs, comme l'avait remarqué le professeur P. Marie. *Mais cela est très inconstant.*

3° **Paralysies flasques (poliomyélites et polynévrites).** — Il est impossible de donner ici une formule : tout dépend de la localisation du processus. Nous dirons seulement que, dans les polynévrites toxiques paraissant le plus limitées aux extrémités, nous avons toujours trouvé de grosses altérations de la force musculaire dans les muscles de la racine des membres.

4° **Myopathies.** — Nous avons spécialement examiné deux sujets, myopathiques au début, se présentant comme des types très purs de myopathie scapulo-humérale et semblant par ailleurs absolument indemnes. Or, nous avons trouvé chez eux un déficit très notable de la force des muscles de la ceinture pelvienne et des membres inférieurs. On peut ajouter cette preuve clinique à celles qui ont été données contre la spécificité de tel ou tel type de myopathies. Il est hors de doute que, cliniquement, il est légitime de décrire des myopathies de types

topographiques variés ; mais elles s'associent toujours à des lésions moins accentuées mais de même nature, des autres muscles de l'économie.

Telles sont les conclusions que nous pouvons tirer actuellement de nos examens dynamométriques. Mais ces études méritent d'être poursuivies : elles sont susceptibles d'ouvrir un vaste champ de recherches. Au point de vue pathologique, il est possible que nous arrivions, grâce à des observations plus nombreuses, à préciser davantage les lois qui régissent certains mouvements morbides.

Chez le sujet normal, le dynamomètre permet de suivre l'accroissement de la force musculaire au cours du développement de l'enfant. Il permet de rechercher, sur un grand nombre de muscles les lois de la fatigue. Pour l'étude de toute une série de questions d'ordre physiologique, notre appareil nous paraît susceptible de rendre de grands services.

LA MYATONIE CONGÉNITALE

(Maladie d'Oppenheim)

La myatonie congénitale (Maladie d'Oppenheim). *Semaine médicale*, 22 mai 1907.
Un nouveau cas de myatonie congénitale avec autopsie (en collaboration avec M. Lereboullet). *Société médicale des Hôpitaux*, 7 juin 1910.
Thèse de Chéné La myatonie congénitale Paris 1910.

Nous avons été des premiers à étudier en France cette curieuse affection isolée par le professeur Oppenheim. Nous avons eu l'occasion d'en pratiquer la première autopsie démonstrative, car la plupart des auteurs regardent comme douteux le cas anatomo-clinique de Spiller et considèrent l'autopsie que nous avons rapportée comme la première qui ait été produite. Cette observation a été pour nous l'occasion d'un travail d'ensemble, le premier qui ait paru en France sur cette question. Nous sommes revenu plus tard sur ce sujet et nous avons communiqué une nouvelle autopsie, en collaboration avec le professeur Lereboullet.

La myatonie congénitale est une affection peu fréquente, sans être vraiment rare, puisqu'il en a été communiqué une cinquantaine d'observations de 1904 à 1910. Depuis cette époque, la connaissance de la maladie s'est répandue et le nombre des cas publiés s'est accru. Encore ne concernent-ils que des formes typiques et avancées : les formes atténuées sont plus fréquentes.

L'affection se caractérise cliniquement par une atonie musculaire symétrique, localisée ou généralisée, mais respectant le territoire des nerfs craniens. Quand elle

est localisée, ce sont d'ordinaire les membres inférieurs qui sont intéressés. Les mouvements musculaires sont abolis : les muscles donnent au palper une sensation de mollesse particulière : les réflexes sont abolis et il n'y a pas de troubles de la sensibilité.

L'évolution se caractérise par une tendance inconstestable vers l'amélioration, qu'accélère le traitement électrique. C'est ce caractère joint à la notion de l'origine congénitale, qui permet de différencier le syndrome d'Oppenheim de l'atrophie musculaire infantile de Werdnig-Hoffman. Le pronostic serait donc relativement

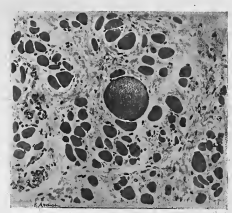


Fig. 8. — Coupe du biceps brachial.

favorable s'il n'était assombri par la fréquence et la gravité des accidents bronchopulmonaires survenant chez les enfants myatoniques, surtout dans les formes généralisées.

Nos examens anatomiques (V. fig. 8) ont montré l'existence des lésions musculaires qui ont été retrouvées depuis par tous les auteurs. Les muscles sont noyés dans la graisse. Ils sont très pâles. Sur une coupe, on trouve une sclérose intense, les travées de tissu conjonctif sont très marquées. Les fibres musculaires sont de volume inégal ; quelques-unes sont hypertrophiées et atteignent jusqu'à 110 μ de diamètre. Les autres sont toutes petites.

Il y a augmentation du nombre des noyaux du sarcoplasma. Les coupes longitudinales montrent la disparition de la striation transversale et l'apparition de la

striation longitudinale. L'intensité des lésions semble maxima dans les muscles où les symptômes étaient le plus accentués pendant la vie.

Dans une de nos deux autopsies, il existait une aplasie des cellules radiculaires des cornes antérieures et des racines antérieures. Rappelons à ce propos que, d'après Marburg, la myatonie congénitale serait le reliquat d'une poliomyélite fœtale légère. Nous ne partageons pas cette opinion. Les lésions médullaires sont loin d'être constantes et elles n'ont ni caractère inflammatoire, ni caractère cicatriciel post-inflammatoire.

Nous avons fait remarquer que les lésions musculaires se rapprochent dans une certaine mesure de celles des myopathies.

D'autre part, par certains traits de son aspect clinique, la myatonie rappelle aussi les états myasthéniques. Peut-être se rapproche-t-elle également des lésions de « myopathie rachitique » décrites par Hagenbach-Burckardt et Bing ?

EXPLORATION ÉLECTRIQUE DE L'ESPACE ÉPIDURAL

L'électrisation épidurale. *Société de Neurologie*, 4 mars 1920. *Revue Neurologique* 1920, p. 272.

Dans ce travail, nous exposons une technique que nous avons inaugurée pendant la guerre, au cours d'essais de traitement de l'incontinence d'urine. Si, à ce point de vue les résultats ont été médiocres, il nous semble que cette méthode est susceptible d'applications plus étendues. L'électrisation épidurale constitue en effet un moyen d'interroger directement les réactions de la queue de cheval.

Nous avons procédé de deux manières différentes. La première est extrêmement simple. Il suffit de pratiquer une ponction épidurale par le procédé ordinaire avec une aiguille d'un assez fort calibre. Une fois l'aiguille en place on glisse dans sa lumière un mandrin qui lui soit juste et on lui fait dépasser légèrement la pointe de l'aiguille. Il servira d'électrode active : l'électrode indifférente est constituée par une large plaque placée sur le dos ou sur l'abdomen. On relie ces deux électrodes aux deux pôles d'un appareil faradique dont les bobines ont été espacées au maximum. On fait passer le courant. Dans ces conditions il ne provoque pas de douleurs et l'on obtient immédiatement des secousses rythmées dans le releveur de l'anus, qui rétractent à chaque fois l'anus dans le bassin.

En observant des précautions que nous signalons dans notre travail, on peut employer aussi l'électrisation galvanique sans craindre de produire l'électrolyse ni l'escarre des tissus. On a donc le moyen de faire l'examen électrique complet du releveur de l'anus. On s'assure, comme il était facile de le prévoir, qu'il donne, à l'état sain, les réactions communes à tous les muscles normaux.

Par cette première technique, l'on n'obtient de contractions *que dans le*

releveur de l'anus. On ne peut pour exciter d'autres muscles, essayer de monter le courant qui devient rapidement insupportable. Nous avons essayé de procéder différemment en pratiquant ce que l'on pourrait appeler une « injection épidurale avec électrisation ». Cette seconde technique est en somme l'analogue d'un lavement électrique.

Nous l'avons réalisée au moyen d'un petit appareil dont nous donnons la description et la figure ; mais on pourrait s'en passer à la rigueur et se servir d'une simple aiguille.

La manœuvre se conçoit d'elle-même. On met l'aiguille en place et l'on fait l'électrodiagnostic du releveur, comme il est expliqué ci-dessus. Puis on retire le mandrin et l'on injecte, au moyen d'une seringue, 10 cm³ de sérum physiologique. On replace immédiatement le mandrin et on recommence l'électrodiagnostic. On obtient alors l'excitation de nouveaux muscles En injectant davantage d'eau salée, on réalise une sorte d'électrode épidurale liquide et ascendante. On observe ainsi des contractions très nettes dans les fessiers, les muscles postérieurs de la cuisse et de la jambe.

...

Ces procédés sont susceptibles d'applications en thérapeutique neurologique. Mais c'est surtout au point de vue de l'électrodiagnostic que nous les avons signalés. Ils permettent en somme d'interroger la partie inférieure de la queue de cheval, en particulier les branches qui vont former les plexus sacré et honteux interne. En observant les précautions que nous avons dites, elle ne comporte aucun risque. Les muscles commandés par le sciatique peuvent, sans doute, être l'objet d'une exploration périphérique, mais ce n'est point le cas des muscles dépendant de S3, S4. Nous avons vu que l'examen électrique du releveur est spécialement facile. Il donne des résultats plus précis et plus complets que la simple recherche du réflexe anal.

SUR LES COMPLICATIONS NERVEUSES DES LEUCÉMIES

Sur les complications nerveuses des leucémies (en collaboration avec M. Parturier). *Société de Neurologie*, 15 juin 1910. (Bibliographie complète).

Dans ce mémoire, nous rapportons l'observation d'un sujet atteint de leucémie qui succomba avec des symptômes paraplégiques et à l'autopsie duquel nous trouvâmes une myélite subaiguë, prédominante à la région dorsale supérieure et qui se traduisait par la présence de vacuoles, de tuméfactions cylindre-axiles, de petites plages de nécrose diffuse, le tout étant parsemé d'infiltrats leucémiques. A propos

de ce cas, nous avons fait une étude bibliographique complète des complications nerveuses des leucémies. Nous en avons rapporté 26 observations, presque toutes empruntées à la littérature étrangère.

Dans huit d'entre eux, l'hémorragie est le symptôme dominant. Dans sept observations, il s'agit d'infiltrations lymphomateuses du névraxe et des nerfs craniens. Dans onze cas, enfin, la moelle est frappée de dégénérescence fasciculaire ou de foyers de myélite. En raison de ce polymorphisme des lésions, les formes cliniques sont excessivement variées et n'ont rien de caractéristique. Par suite de leur rareté, ces faits risquent fort d'être méconnus au point de vue étiologique, si la notion de leucémie fait défaut. Existe-elle, au contraire, il suffit de connaître l'existence des complications nerveuses qu'elle peut produire pour ne pas commettre d'erreur.

LA RACHICENTÈSE CAPILLAIRE

La rachicentèse capillaire, (en collaboration avec M. Filliol). *Revue Neurologique*, 1927, II, 512
La rachicentèse capillaire. *La Médecine*. Février 1928 p. 373.

La ponction lombaire est, dans la grande majorité des cas, une petite intervention fort bénigne. Cependant on observe, de temps à autre des incidents consécutifs. Ils sont parfois fort pénibles, discréditent la ponction, la font redouter des malades et les amènent à refuser un mode d'exploration qui leur serait fort utile.

On discute beaucoup sur la pathogénie de ces accidents. Peut-être est-elle complexe : mais il semble qu'il soit juste d'incriminer le plus souvent, avec MM. Sicard et Ravaut, l'écoulement de liquide céphalo-rachidien qui se produit dans les espaces épiduraux, au cours des heures qui suivent la ponction par le trou fait à la dure-mère. Cette pathogénie comporte une prophylaxie qui est de faire à la méninge un orifice aussi petit que possible, pour lui donner toute chance de se refermer plus vite. Dès 1914, M. Ravaut avait préconisé dans ce but une aiguille spéciale, étirée sur le dernier centimètre en pointe capillaire. Depuis, le même principe fut appliqué en Allemagne : mais on observa quelques cas de rupture de la pointe et la seule possibilité de cet accident dramatique conduisit à chercher dans une autre voie. M. Antoni, de Stockholm, préconisa une aiguille double pour réaliser la « rachicentèse capillaire ».

Nous avons fait construire une aiguille double qui combine en somme le principe de M. Ravaut et celui de M. Antoni. Elle est formée d'une aiguille externe, engainante, et d'une aiguille interne qui sert à la ponction.

L'aiguille engainante (en nickel) a environ un millimètre de diamètre extérieur

et 5 centimètres de longueur. *Ce n'est pas qu'il faille l'introduire à fond, sinon on réaliserait, dans bon nombre de cas, la ponction lombaire elle-même*; mais cette aiguille est plus facile à manier qu'une trop courte. L'aiguille de ponction (en acier) coulisse dans la première : elle a 7 centimètres de long et est faite comme celle de Ravaut. Elle a en effet, sur 5 centimètres, un diamètre extérieur de huit dixièmes de millimètre mais elle est étirée à la filière sur les deux derniers centimètres de manière à n'avoir plus que six dixièmes de diamètre *extérieur*. Le calibre *intérieur* de cette partie étirée est d'environ trois dixièmes de millimètre : cela permet d'introduire dans l'aiguille un fil métallique servant de mandrin.

Bien que robuste, cette aiguille double est évidemment plus délicate que l'aiguille simple ordinaire. Il est bon de la stériliser simplement par immersion dans le chloroforme.

La technique est des plus simples ; nous ponctionnons toujours le malade couché. Après repérage soigneux de la colonne vertébrale et *anesthésie à la novocaïne*, on introduit la grosse aiguille *à la profondeur maxima de 3 à 4 centimètres*. L'aiguille de ponction, jusque-là rentrée dans la première, est doucement enfoncée. Si on heurte une surface osseuse on la retire, on modifie l'inclinaison de la première et on pousse à nouveau la fine aiguille. On arrive presque toujours à passer sans difficulté et, à la profondeur de 5 ou 6 centimètres, on a la notion d'être en bonne place. De toute manière il ne faut jamais essayer de forcer avec l'aiguille interne. On peut se demander dès lors pourquoi cette complication de ne l'avoir étirée que sur les deux derniers centimètres, au lieu de lui donner partout le diamètre minimum de six dixièmes. C'est uniquement pour réduire le frottement du liquide dans l'aiguille et faciliter son écoulement. Il arrive souvent en effet, quand la pression céphalo-rachidienne est faible que rien ne s'écoule par l'aiguille, une fois le mandrin retiré. Dans ces cas, il faut se garder d'aspirer, mais *demander au malade de pousser, comme pour aller à la selle* ou essayer de la compression des jugulaires (manœuvre de Queckenstedt). De toute manière avec une aiguille fine, le liquide coule lentement. Il faut s'armer de patience et se borner à en recueillir une quantité modérée, 5 centimètres cubes environ, ce qui suffit pour les examens essentiels, quand on emploie de bonnes techniques.

Nous avons déjà pratiqué, par cette méthode un nombre important de ponctions lombaires et partageons l'opinion de nos devanciers sur la sécurité qu'elle donne. La céphalée, les vertiges sont exceptionnels et tout à fait réduits : il y a une différence très nette avec ce que l'on observe à la suite de la ponction lombaire ordinaire.

L'emploi de l'aiguille fine a donc des avantages indéniables et il y a intérêt à l'employer dans tous les cas où l'on ne cherche pas par mesure thérapeutique, à retirer de fortes quantités de liquide. Le seul inconvénient est qu'on ne peut prendre de la sorte la pression du liquide céphalo-rachidien, en raison de la perturbation

apportée à son écoulement par l'étroitesse de l'aiguille. La pression étant, dans bien des cas, une donnée fondamentale, on ne peut se dissimuler que ce soit là, au moins en pratique neurologique, un inconvénient très sérieux.

TRAITEMENT SYPHILITIQUE ET GLIOME CÉRÉBRAL

Action favorable du traitement syphilitique sur un gliome cérébral (en collaboration avec M. SCHAEFFER). *Société de Neurologie*, 10 novembre 1910.

Ce travail pourrait s'intituler : « De l'action du traitement mercuriel sur les affections non syphilitiques du névraxe. » Il a pour point de départ l'observation d'une malade qui entra à la Clinique des maladies nerveuses pour des crises absolument typiques d'épilepsie jacksonnienne gauche. Comme elle avait une sœur atteinte depuis l'enfance d'un syndrome de Benedikt, comme elle portait elle-même une déformation nasale assez suspecte, on porta le diagnostic de *lésion syphilitique méningo-corticale droite*. Le traitement syphilitique par le biiodure de mercure fit tout rentrer dans l'ordre en dix jours. En deux ans la malade présenta le même accident à six reprises, joint à un syndrome atténué d'hypertension cérébrale ; et six fois de suite, le même traitement fit disparaître tous les symptômes morbides avec une extrême rapidité. Cette action si nette du mercure nous avait fait écarter tout doute sur la nature du processus.

La malade fut ramenée une dernière fois en état de mal épileptique, avec une température de 40°.

Devant l'imminence du danger, nous pratiquâmes des injections de cyanure de mercure, intraveineuses et à hautes doses. Elles furent inefficaces et la malade succomba en quelques heures.

L'autopsie nous mit en présence d'un énorme gliome infiltré qui était histologiquement du type fibrillaire pur. Rien, macroscopiquement ni microscopiquement, ne permettait de penser à la syphilis et cependant l'action du traitement avait été six fois d'une netteté schématique. Ces faits sont certainement rares, mais d'autant plus importants à connaître qu'avec nos habitudes d'esprit, un pareil résultat thérapeutique est considéré comme la signature de l'infection syphilitique.

Ce n'est pas que, de divers côtés, on n'ait protesté contre cette notion du *traitement pierre de touche*. Pour ne parler que des tumeurs cérébrales, Allen Star, Wernicke, Clarke, Bottinger, Oppenheim ont obtenu quelques résultats du traitement iodo-mercuriel. En résumé, les observations de cet ordre obligent à se rappeler qu'en pratique neurologique, à côté des cas sûrement syphilitiques que

le mercure semble susceptible d'aggraver (Brissaud), il y en a d'autres, incontestablement non syphilitiques, où il produit des rémissions, des améliorations suffisantes pour faire à tort escompter une guérison

MYASTHÉNIE ET LYMPHOME DU MÉDIASTIN

Myasthénie bulbo-spinale et lympho-sarcome du Médiastin (en collaboration avec le Professeur LEREBOULLET). *Société médicale des Hôpitaux*, 2 décembre 1910.

On sait combien la pathogénie du syndrome d'Erb-Goldflamm est discutée. A la suite des travaux de Weigert et Laqueur, de Raymond, etc., on a remarqué qu'il est fréquent d'observer, dans cette affection un état pseudo-leucémique avec masses lymphomateuses en divers points de l'organisme, et surtout au niveau du médiastin. Le cas que nous communiquons est un exemple très net de cette dernière forme morbide : mais nous n'avons pas rencontré, chez notre malade, l'infiltration cellulaire que les auteurs précités ont décrite dans les muscles des myasthéniques et à laquelle on tend à rapporter les symptômes musculaires.

LA POLYURIE DANS LE SYNDROME D'HYPERTENSION INTRA-CRANIENNE

La Polyurie dans le syndrome d'hypertension (en collaboration avec P. MORNAS.) *Paris Médical*, 1 Octobre 1927.

Le cas anatomo-clinique rapporté dans ce travail concerne un erreur de diagnostic. Il s'agissait d'une malade présentant un syndrome infundibulaire — et principalement un diabète insipide — qui avait fait penser à une lésion tubérienne, alors qu'en réalité la tumeur était située en plein cervelet.

C'était une femme de 48 ans, qui avait été prise en quelques jours, quatre mois avant son entrée à l'hôpital, d'une céphalée intense qui se compliqua rapidement de vomissements et de baisse de la vue, due à une stase papillaire. De plus il était apparu, à peu près à la même époque, un diabète insipide avec forte polydipsie et polyurie. La malade ingérait par jour de 6 à 7 litres de liquides, et la polyurie était de même ordre. Cette polyurie ne fut nullement influencée par la ponction lombaire, mais elle cédait transitoirement à des injections de lobe postérieur d'hypophyse. L'étude des fonctions cérébelleuses ne montrait ni dysmétrie, ni adiadococinésie, ni passivité.

On notait cependant une démarche légèrement ébrieuse que l'on crut pouvoir rapporter à l'hypertension et à la quasi-cécité. On porta le diagnostic de tumeur de la région infundibulaire.

La malade ayant succombé, l'autopsie mit en évidence un gliome kystique de la grosseur d'une noix, localisé en plein vermis supérieur dont l'écorce était respectée. Les régions hypophysaire et parahypophysaire ne présentaient rien d'anormal. Il s'agissait donc d'un diabète insipide créé par le syndrome d'hypertension. Ces cas sont certainement fort rares.

UN NOUVEL APPAREIL A CENTRIFUGER

Un nouvel appareil à centrifuger (en collaboration avec M. H Français). *Société de Biologie*, 29 février 1913.

La technique habituellement suivie, depuis Widal et Ravaut pour l'examen des culots de centrifugation, donne de médiocres résultats au point de vue cytologique, en raison des altérations cellulaires que crée la dessication à l'air libre ou à l'étuve.

Pour le cas particulier du liquide céphalo-rachidien, Alzheimer a beaucoup insisté sur les défectuosités de la méthode classique. Convaincu de l'importance que pourrait avoir une bonne conservation des éléments cellulaires dans certains cas de diagnostic neurologique, il a proposé de remplacer la méthode française par un procédé beaucoup plus compliqué qui consiste essentiellement à inclure dans la paraffine, à couper et à colorer le culot de centrifugation. Au dire de l'auteur on obtient des figures excellentes : mais cette technique est trop complexe pour être d'un usage courant.

Egalement convaincu de l'importance de l'examen cytologique du liquide céphalo-rachidien, M. Ravaut a préconisé dans ce but l'emploi des colorations vitales. Elles ne donnent malheureusement que des préparations extemporanées.

Nous avons pensé pouvoir résoudre le problème par un autre procédé, en employant un tube à centrifuger *à fond plat et amovible*. Il est formé par une lamelle de verre circulaire, convenablement soutenue. La centrifugation applique directement les éléments sur la lamelle et c'est sur elle qu'ils seront secondairement fixés et colorés. Les manipulations sont donc réduites à leur minimum, les éléments étant fixés d'emblée sur la lamelle qui sera portée sous le microscope.

On trouvera dans notre note une figure du petit appareil que nous avons fait construire pour réaliser cette méthode qui nous a donné de bons résultats.

AUTRES PUBLICATIONS SUR LES MALADIES DU SYSTÈME NERVEUX

Un cas de myasthénie bulbo-spinale (en collaboration avec M. Oulmont). *Société de Neurologie*, 8 juin 1905.

Sur la sclérose en plaques infantile (en collaboration avec le professeur Raymond). *Société de Neurologie*, 8 juin 1905.

Ostéopathie rhumatismale chronique simulant la maladie de Paget (en collaboration avec M. Guillain). *Société de Neurologie*, 6 juillet 1905.

Méningo-encéphalite tuberculeuse (en collaboration avec M L. Alquier). *Archives de Médecine expérimentale et d'Anatomie pathologique*, janvier 1907

Les paralysies du Moteur oculaire externe et la voie céphalo-rachidienne (en collaboration avec M. F. Lévy). *Revue neurologique*, 15 février 1907.

Sur une forme de délire automatique conscient chez des épileptiques (en collaboration avec le Professeur Claude). *Encéphale*, 1907, p. 180.

Sur un cas de diplégie faciale polynévritique (en collaboration avec M. E. Chabrol). *Société de Neurologie*, 6 janvier 1910.

Un cas de maladie de Volkmann. Rétraction ischémique des fléchisseurs (en collaboration avec M. Ségard). *Société de Neurologie*, 15 avril 1910.

Sur un cas de syndrome bulbaire de Babinski-Nageotte. *Société de Neurologie*, 14 avril 1910.

La réaction butyrique de Noguchi dans le diagnostic des affections syphilitiques du névraxe (en collaboration avec M. H. François). *Société de Neurologie*, 12 mai 1910.

Un cas d'encéphalite à prédominance cérébelleuse (en collaboration avec M. François). *Société de Neurologie*, juillet 1910.

Un cas d'amyotrophie type Charcot-Marie (en collaboration avec M. Schaeffer.) *Société de Neurologie*, juillet 1910.

Atrophie musculaire progressive chez un syphilitique (en collaboration avec M. Bourguignon). *Société de Neurologie*, 10 novembre 1910.

Paralysie générale juvénile chez un malade dont le père et la mère sont morts de paralysie générale (en collab. avec M. Lévy-Valensi). *Société de Psychiatrie*, 17 novembre 1910.

Un cas de pseudo-tumeur cérébrale. Valeur des signes dits de localisation (en collaboration avec le Professeur Claude). *Société de Neurologie*, 12 janvier 1911.

Obstruction intestinale chez les myopathiques. Utilité du lavement électrique (en collaboration avec M. Huet). *Société de Neurologie*, 2 février 1911.

Poliomyélite antérieure à rechute (en collaboration avec M. Oulmont). *Revue neurologique*, 30 mars 1911.

Un cas de syndrome cérébelleux (en collaboration avec le professeur Déjerine). *Société de Neurologie*, 6 juillet 1911.

La pathologie radiculaire (en collaboration avec le professeur Déjerine). *Paris médical*, 7 octobre 1911.

Paralysie radiale et syphilis (en collaboration avec M. Marcorelles) *Revue neurologique*. 30 mai 1914.

Communications faites pendant la guerre à diverses réunions médico-chirurgicale d'armée. (en particulier sur le traitement des états fonctionnels).

Sur un cas d'infantilisme (en collaboration avec MM. Célice et Séligman). *Bull. Soc. Méd. des Hôpitaux* 1926. N° 3 p. 72.

Un cas de poliomyélite antérieure subaigue avec autopsie (en collaboration avec MM Schaeffer et J. Célice). *Paris médical*. 2 octobre 1926 p. 273.

Un cas de syndrome inférieur du noyau rouge (en collaboration avec M. Jean Lereboullet) *Soc. de Neurologie*. Séance du 7 mars 1929.

DEUXIÈME PARTIE

GLYCÉMIES - GLYCOSURIES - DIABÈTE

Nous avons consacré à la question des glycosuries et du diabète un travail soutenu et croyons y avoir apporté une assez importante contribution originale. Tout d'abord dans le domaine de la technique : d'autre part, après avoir créé, avec le professeur Gilbert, l'épreuve de l'hyperglycémie alimentaire nous avons pu déceler certains états de la nutrition que nous avons, avec le professeur Gilbert, qualifiés de *« prédiabétiques »*, que le professeur Achard appelle *« diabètes frustes »* et les auteurs américains *« diabètes potentiels »*. Ce sont des états voisins de la physiologie : ils sont extrêmement fréquents et se rattachent directement aux premiers stades du diabète arthritique. Il nous semble que ces faits de passage sont importants pour pénétrer la pathogénie du diabète, autant et plus que les cas de diabète fort grave avec dénutrition et acidose. Ces derniers sont assurément du plus haut intérêt, mais à un autre point de vue, car ils altèrent la nutrition d'une façon si profonde que toute connexion avec l'état physiologique a disparu.

Nous sommes parvenu, au moyen de certains produits glandulaires, à reproduire les états de diabète fruste et de diabète arthritique confirmé. Nous essaierons de tirer de ces recherches, qui font l'objet de notre troisième partie, quelques conclusions sur la pathogénie du diabète.

Nous envisagerons successivement les glycémies et les glycosuries.

I. — RECHERCHES SUR LES GLYCÉMIES

Une méthode pour obtenir chez l'homme, par ventouses scarifiées, du sang rendu incoagulable (en collaboration avec le professeur Gilbert). *Soc. de Biologie*, 12 décembre 1908.

La glycémie alimentaire (en collaboration avec le professeur Gilbert). *Société de Biologie*, 19 décembre 1908.

Etudes sur quelques glycémies. La glycémie expérimentale. Thèse de Paris, 1908-1909.

Sur les glycémies du diabète humain (en collaboration avec le professeur Gilbert). *Société de Biologie*, 30 octobre 1909.

Influence de l'alimentation hydro-carbonée sur la glycémie normale et diabétique.

L'épreuve de la glycémie expérimentale (en collaboration avec le professeur Gilbert). *Société médicale des Hôpitaux*, 8 juillet 1910.
Etude clinique des glycémies. Paris Médical, 3 Mai 1919.
Les glycémies. Rapport au XVe Congrès français de Médecine. Strasbourg 1921. Imprimerie Strasbourgeoise.
Une nouvelle méthode de dosage de petites quantités de sucre : Application au sang et autres humeurs de l'organisme (en collaboration avec M.-J. Lewin). Bull *Soc. Chim. biol.* T. IX. N° 3 Mars 1927, p. 280.
Le dosage des matières réductrices du sang. Rapport présenté aux Journées de Chimie Biologique. Lille 1927. *Bull Soc. Ch biol.* T. X, N° 8, Septembre-Octobre 1928.
Nouvelles recherches sur la défécation mercurielle pour le dosage des glycémies (en collaboration avec M. J. Lewin). *Bull. Soc. Ch. biol.* T. XI. Janvier 1929 p. 12.

Nous diviserons notre exposé en quatre paragraphes :

A. Etudes de technique.

B. La glycémie normale.

C. Les glycémies pathologiques.

D. Signification de l'épreuve d'hyperglycémie alimentaire. Sa valeur comme test d'insuffisance hépatique.

A. — *ÉTUDES DE TECHNIQUE*

Nous nous excusons par avance du développement donné à ce chapitre un peu austère. Mais ces études nous ont coûté un travail qui s'est étendu sur des années, depuis notre thèse. Nous croyons avoir essayé toutes — ou presque toutes — les méthodes proposées pour le dosage du sucre sanguin : nous en avons élaboré de nouvelles, pour les abandonner successivement, jusqu'à la mise au point de notre technique au mercure que nous employons exclusivement depuis trois ans. Elle nous semble posséder des avantages certains et nous avons la satisfaction de la voir se diffuser dans de nombreux laboratoires, en France et à l'étranger. Nous serons obligé d'entrer dans des détails chimiques assez minutieux: mais, sans eux, l'exposé perdrait toute valeur.

Nous envisagerons successivement :

Le dosage du glucose ;

L'application des méthodes aux humeurs de l'organisme.

Le dosage du glucose

Nous avons successivement mis au point des macrométhodes et des microméthodes.

Les Macrométhodes. — Nous les avons utilisées jusqu'après la guerre. Elles sont excellentes et n'ont d'inconvénient que leur longueur et la quantité de sang qu'elles exigent, ce qui crée pratiquement une grosse difficulté. Nous avions réglé un procédé dérivé de la méthode de Bertrand. Il est exposé dans notre thèse. Aucun des principes ne nous appartient donc : nous avons simplement combiné les différents temps pour avoir la plus grande simplicité dans les opérations et les calculs, sans rien perdre de la précision.

Comme nous nous sommes placé dans des conditions expérimentales différentes de celles où avait opéré M. Gabriel Bertrand, nous avons dû établir expérimentalement une nouvelle table de concordance entre le poids d'oxydule de cuivre précipité et la quantité de glucose.

Les Microméthodes

Nous avons employé successivement trois microméthodes. Les deux premières (Méthode à l'acide picrique — Méthode au cuivre) reposent sur des principes très connus et nous ne prétendons y avoir apporté que des perfectionnements de détail. La troisième (méthode au mercure) est basée sur des conceptions plus nouvelles et nous pouvons à juste titre la présenter comme originale. C'est sur elle que nous insisterons le plus.

Méthode à l'acide picrique. — Voici comme nous appliquons la méthode de Lewis-Benedict au dosage de la glycémie dans de petites quantités de sang.

Dans un petit tube à essais, dit à hémolyse, on place 0 cm^3 2 d'une solution de fluorure de sodium à 4 p. 1000. Avec une pipette exacte on ajoute 0 cm^3, 2 de sang et on complète à 2 cm^3 avec la solution picrato-picrique de Benedict et Osterberg. Si cette solution est bien faite, la coagulation des albumines est presque instantanée. On centrifuge : le magma d'albumine et de globules se rassemble aisément, surmonté, en cas de lipémie, d'un anneau blanc de graisses, dont la hauteur permet une certaine estimation du degré de la lipémie. On décante. Dans un tube à hémolyse propre, on place 1 cm^3 du liquide décanté qui correspond à 0 cm^3, 1 de sang ; on lui ajoute 0 cm^3, 1 d'une solution de CO^3Na^2 anhydre à 20 p. 100. On bouche le tube et on attend dix minutes. Si, au bout de ce temps, il ne s'est pas manifesté de coloration orangée, on met dix minutes au bain-marie bouillant. Puis on refroidit dans l'eau froide et on compare avec l'étalon. Nous employons pour cela le microcolorimètre biologique, que nous avons fait construire, avec M. H. Bénard, par la Maison Pellin. La comparaison colorimétrique se fait avec une remarquable facilité.

Pour les sangs normaux, l'étalon sera une solution de glucose à 0 gr., 5 pour 1000, pour les sangs diabétiques à 1 p. 1000. On mettra dans un tube à hémolyse 0 cm^3, 2 de ces solutions sucrées, 0 cm^3, 8 de la solution picrato-picrique et 0 cm^3, 1 de CO^3Na^2 à 20 p. 100. On placera 10 minutes au bain-marie. Une fois produite, la couleur est inaltérable pendant plusieurs heures et davantage.

Pour le liquide céphalo-rachidien, la technique est la même, sauf que l'on en prend 0 cm^3,4 et pas de fluorure.

Malgré que nous possédions d'autres méthodes aussi commodes et rapides, il est possible que cette modification de la technique de Lewis-Benedict puisse rendre des services, dans des cas particuliers.

Méthode au cuivre. — Il s'agit d'une modification de la méthode de Bertrand, permettant d'opérer sur des quantités de glucose de l'ordre du demi-milligramme. On y arrive assez aisément, au moyen de la centrifugation. Mais il est nécessaire de se servir d'une liqueur cuprique qui donne par réduction des grains d'oxydule volumineux, denses, faciles à décanter et laver. Nous avons réussi à préparer une liqueur du type de celle de Folin-Wu, qui donne toute satisfaction, par addition de chlorure de sodium en quantité convenable.

Nous voudrions encore relater quelques essais que nous avons faits avec une liqueur cupro-alcaline purement minérale, *à base de pyrophosphates*. Cette action des pyrophosphates est classique; en 1918, Folin et Mac Ellroy les ont utilisés pour préparer une liqueur cupro-alcaline. D'après eux, cette liqueur aurait une valeur qualitative pour reconnaître des traces de sucre, mais elle ne pourrait servir à des dosages.

Nous avons pu obtenir une liqueur cupro-alcaline ne renfermant que du sulfate de cuivre et du pyrophosphate de soude.

Cette liqueur au pyrophosphate est très sensible au glucose. Nous l'avons employée au dosage de la glycémie au moyen d'un microbertrand. Mais des inconvénients sont apparus. Tout d'abord cette méthode ne s'accommode pas des désalbuminations à l'acide tungstique ou à l'acide métaphosphorique qui donnent des pertes considérables. Il faut recourir à la désalbumination par la chaleur et l'acide acétique, en présence d'un sel.

En second lieu la quantité d'oxydule formé, pour une même dose de glucose, est plus faible qu'avec les émétiques de cuivre (à peu près la moitié). Enfin, les solutions de pyrophosphates ne sont pas stables et se transforment peu à peu en orthophosphates, modifiant le titre de la liqueur.

Pour toutes ces raisons, les liqueurs à base de pyrophosphates, qui pourraient tenter quelques-uns à cause de leur nature purement minérale, ne sauraient être retenues pour un travail régulier.

Méthode au mercure de A. Baudouin et J. Lewin. — Au cours de nos longues études antérieures sur le dosage des sucres du sang, nous avions toujours été frappé de la sécurité, de la netteté que donne aux réactions l'emploi des déféquants mercuriels. En combinant la désalbumination par le nitrate acide de mercure de Patein et Dufau, préconisé par MM. Bierry et Portier, avec le dosage par la méthode de Bertrand, on obtient une méthode type dont la valeur est universellement reconnue et qui n'a d'autres inconvénients que la quantité de sang qu'elle exige et sa relative lenteur. Nous avons donc songé à régler une technique qui permît d'opérer en microméthode et qui conservât les avantages de la méthode type tout en ayant les qualités de rapidité qui ont fait le succès des méthodes américaines.

Nous employons pour la défécation le nitrate acide de mercure. On pourrait

certainement utiliser des liqueurs à base de sublimé, ou de sulfate mercurique, ou encore d'acétate mercurique. Nous n'y voyons pas d'avantage spécial. Mais il importe de souligner que, pour doser le glucose dans le sang au moyen d'une liqueur mercurielle, une défécation mercurielle s'impose au préalable, dans le but d'éliminer toutes les substances perturbatrices. Elles agissent en effet sur les solutions du type Sachsse autant que sur les liqueurs à base de cuivre. Si l'on traite notre réactif mercurique de réduction par deux extraits du même sang, l'un préparé par défécation mercurielle, l'autre par défécation tungstique, on a d'ordinaire pour le second dosage un chiffre très notablement supérieur au premier. On peut d'ailleurs tirer des conclusions intéressantes de la confrontation de ces deux chiffres.

Un des grands avantages de la désalbumination suivant la technique de Folin-Wu est que ces auteurs ajoutent à tous les sangs les mêmes quantités de tungstate de soude et d'acide sulfurique. La constance de composition du milieu sanguin explique aisément qu'il en puisse être ainsi. On peut adopter le même principe pour les désalbuminations mercurielles, en ajoutant dans tous les cas les mêmes quantités de sel mercurique acide et de soude.

D'autre part, un des temps les plus longs et les plus délicats des techniques ordinaires au mercure consiste à éliminer du filtrat les dernières traces de ce métal. Cette démercurisation doit être faite à fond quand on emploie les méthodes au cuivre, et elle exige des conditions très précises si l'on tient à éviter toute perte. Dans notre méthode, ce temps est complètement supprimé. Nous réduisons en effet une liqueur mercurielle convenablement choisie, formée par une solution d'iodure mercurique dans un excès d'iodure de sodium. En présence de ce dernier sel, les traces de sel mercurique du filtrat passent immédiatement à l'état de sel double : en raison de leur faible quantité, elles n'enrichissent le réactif en mercure que d'une manière insignifiante.

Dans l'opération de réduction il se sépare du mercure et tout va revenir à en estimer la quantité. Nous utilisons pour cela une technique dont le principe est dû à Lehmann. Elle consiste à ajouter de l'iode en quantité connue. Une partie x sert à transformer le mercure en iodure mercurique ; on dose l'excès par l'hyposulfite ; une soustraction donne x, d'où l'on déduit le mercure.

Au cours de notre travail, nous avons soigneusement étudié les propriétés de la réduction mercurielle. Sans entrer dans les détails que l'on trouve dans nos mémoires, rappelons que nous lui avons reconnu des propriétés importantes et précieuses pour la pratique.

1° Le précipité de mercure n'a aucune tendance à s'oxyder au contact de l'oxygène de l'air.

2° La liqueur mercuro-sodique ne donne à blanc aucune réduction, dans les conditions du dosage, à condition d'utiliser la soude chimiquement pure du sodium.

Il est classique que la soude, même à l'alcool, peut renfermer des traces d'impuretés réductrices, nitrites, composés organiques... *Mais il est un point de pratique plus important encore : c'est que les solutions alcalines ne doivent jamais être conservées dans des flacons bouchés au caoutchouc.* Sinon il se produit à la longue et en proportion de plus en plus grande des composés qui fixent de l'iode et sont vraisemblablement des sulfures résultant de l'action de la soude sur le soufre de vulcanisation. Si bien qu'une soude qui, au début, ne donnait rien à l'essai à blanc pourra à la longue créer une légère erreur. Rien de tel ne s'observe si les réactifs alcalins sont conservés dans des flacons bouchés à l'émeri ou au liège paraffiné.

3° La réduction du mercure, pour une même quantité de glucose, est, dans de larges limites, indépendante de la quantité d'eau dans laquelle ce glucose est dissous.

4° Enfin la réduction se fait extrêmement vite et semble, dans de larges limites, être indépendante du temps de chauffage. Après une à deux minutes de séjour au bain-marie, la réaction est terminée et elle ne varie plus, même si l'on porte le chauffage à quinze minutes. Au point de vue théorique cela semble indiquer qu'il y a là une réaction bien définie. Au point de vue pratique, il y a tout avantage à un chauffage bref. Indépendamment de la considération secondaire du gain de temps, les chauffages prolongés sont peu recommandables, car on ne sait trop comment se comportent alors les produits de désintégration du glucose.

Venons-en maintenant à l'exposé de la méthode. Nous n'en ferons ici qu'un résumé pratique, renvoyant à nos mémoires pour les justifications.

Nous avons établi deux techniques : l'une pour opérer sur 1 cm³ de sang, l'autre pour des quantités plus réduites (0 cm³, 2 et moins encore).

Première technique

On opère sur 1 cm³.

a) **Désalbumination.** — Dans un verre à pied de 50 cm³ environ, muni d'un petit agitateur, on met d'abord 4 cm³ d'eau distillée. On ajoute 1 cm³ de sang et on lave la pipette. Dès que le sang est laqué, on ajoute 1 cm³ d'un réactif nitromercurique spécial. Il est différent du réactif de Patein et Dufau et nous avons établi sa formule de telle sorte que le filtrat, soit à la fois désalbuminé, presque entièrement démercurisé et neutre.

On agite, il se forme un coagulum noirâtre qui s'épaissit d'abord, puis se fluidifie à nouveau. On ajoute alors 1 cm³ de soude normale, pure du sodium. Toutes ces adjonctions sont faites goutte à goutte et sous agitation soigneuse pour éviter des concentrations locales qui pourraient provoquer des réactions secondaires. Il y a avantage à se servir d'une pipette à zéro et remplissage automatiques, comme celle que nous avons fait construire par la maison R. Neveu.

La majeure partie de l'excès de mercure est précipitée à l'état d'oxyde jaune.

Après une ou deux minutes, on ajoute de l'eau distillée jusqu'à avoir un volume total de 30 cm³. On agite et on jette sur un petit filtre à plis placé sur une éprouvette de 30 cm³. On obtient de 23 à 25 cm³ d'un filtrat limpide, neutre, parfaitement désalbuminé et ne renfermant que des traces de mercure.

b) **Réduction**. — Dans la grande majorité des cas, nous dosons le glucose sur 15 cm³ du filtrat, donc la moitié du volume total. Il suffira de multiplier par 2 pour avoir la teneur en sucre de 1 cm³ de sang. Ce n'est que lorsqu'on escompte une forte hyperglycémie qu'il convient de prendre moins de liquide : 7 cm, 5 ou 5 cm³. Dans ce cas on complètera à 15 cm³, avec de l'eau distillée.

A ces 15 cm³ placés dans une petite fiole d'Erlenmeyer de 50 cm³, en verre mince, on va mêler le réactif mercuro-sodique de réduction. Pour cela, on ajoute, dans l'ordre, 1 cm³ de chacune des solutions suivantes :

Sol. A (iodo-mercurielle)	
Iodure mercurique	3 gr., 60
Iodure de sodium *desséché*	12 g.
Eau distillée, q. s. pour.	100 cm³
Sol. B (alcaline) :	
Soude normale préparée avec la soude pure du sodium.	

Nous employons ici encore des pipettes à remplissage et zéro automatiques. Rappelons que la fiole renfermant la soude ne doit pas être bouchée au caoutchouc.

La fiole est alors immergée dans un bain-marie *bien bouillant*. Il va de soi que, si l'on a plusieurs dosages à faire, toutes les réductions peuvent être effectuées simultanément, si la capacité du bain-marie est suffisante pour que la température de la masse d'eau ne soit pas sensiblement abaissée. Nous avons fait construire par la maison Neveu un petit dispositif permettant d'opérer commodément sur six fioles à la fois.

Au bout de 3 minutes, on retire et on refroidit dans une cuve d'eau. La réduction a provoqué la séparation du mercure. Il se précipite sous forme d'une poudre grisâtre très fine. Cependant, quand la quantité du glucose est très faible, on n'observe qu'un changement de teinte parfois à peine appréciable. Seul le dosage démontre la présence du mercure.

c) **Dosage du mercure**. — Au moyen d'une pipette exacte, toujours de préférence automatique, on ajoute 2 cm³ de la solution suivante qui, au contact de l'iodure, va dégager de l'iode en quantité correspondant à 1 cm³ d'iode décinormal ou 10 cm³ d'iode centinormal.

Solution iodate-acide sulfurique :	
Iodate de potassium pur.	1 g., 783
Acide sulfurique pur à 5 p. 100 *en volumes* q. s. pour.	1000 cm³.

Les premières gouttes de cette solution servent à neutraliser l'alcalinité du mélange, puis l'iode prend naissance et attaque le mercure.

Pour faciliter la dissolution du métal, on agite d'un mouvement circulaire la fiole bouchée au liège. Dans la plupart des cas la dissolution est presque instantanée. Cependant, en cas de forte hyperglycémie, si l'on a pris trop de filtrat la quantité de mercure est trop forte pour se dissoudre. Dans ces cas, après avoir attendu deux à trois minutes, il suffit d'ajouter à nouveau 2 cm³ de la solution iodate acide sulfurique.

Dès que la dissolution est achevée, on titre l'excès d'iode au moyen d'hyposulfite centinormal en présence de réactif de Tromsdorff. Nous nous servons pour cela d'une burette à remplissage et à zéro automatiques, tenant 12 cm³ et divisée en cinquantièmes de centimètres cubes, ce qui permet d'estimer facilement le centième. La burette donne de quarante à cinquante gouttes au centimètre cube. Pour atteindre la précision du centième, il faut donc, à la fin de l'opération, faire poindre à l'extrémité effilée des demi-gouttes ou des quarts de goutte que l'on cueille le long des parois de la fiole. La sensibilité de la méthode iodométrique rend aisée cette petite manipulation.

d) **Calcul des résultats.** — On trouvera, dans nos mémoires, le détail du raisonnement, dont nous ne donnons ici que la conclusion. Si, dans le dernier temps du dosage, on a ajouté n cm³ d'hyposulfite exactement centinormal, la quantité x de glucose oxydé est donnée par la formule :

$$x = \frac{10 - n}{2,48}$$

Un calcul des plus simples donne alors le taux de la glycémie. Dans nos conditions habituelles de manipulation (1 cm³ sang amené à 30 cm³ ; dosage sur 15 cm³ de filtrat), la glycémie en grammes par litre est de :

$$\frac{10 - n}{1,24}$$

L'hyposulfite centinormal se prépare en diluant au 1/10 l'hyposulfite décinormal qui est d'une bonne conservation. Le centinormal se conserve d'ailleurs assez bien dans la burette à remplissage et à zéro automatiques. Toutefois, la justesse absolue de cette solution importe peu, car il suffit de l'étalonner avant chaque série de dosages au moyen de la solution iodate-acide sulfurique. Celle-ci est très facile à préparer juste et elle est de *conservation indéfinie*. Au contact de 1 cm³ de la solution iodomercurielle, elle dégage une quantité d'iode correspondant exactement à 10 cm³ d'iode centinormal.

Il va de soi que si l'hyposulfite employé diffère notablement de la solution centinormale, il faudra faire la correction dont nous indiquons le détail dans notre travail.

e) **Résumé de la technique.** — On place, dans un verre à pied de 50 cm³,

4 cm³ d'eau distillée : on y ajoute 1 cm³ de sang, 1 cm³ de notre réactif nitro-mercurique. puis 1 cm³ de soude normale, tout cela peu à peu et en agitant. Après 1 ou 2 minutes, on ajoute 23 cm³ d'eau pour compléter à 30 cm³. On agite et on filtre.

On place dans une fiole d'Erlenmeyer de 50 cm³ :

15 cm³ du filtrat (sauf s'il y a hyperglycémie).

1 cm³ de liqueur iodo-mercurielle.

1 cm³ de soude normale.

On met trois minutes au bain-marie. On refroidit dans l'eau. On ajoute 2 cm³ de la solution d'iodate-acide sulfurique. Dès que le mercure a *complètement* disparu, on titre l'excès d'iode à l'hyposulfite normal en ajoutant tout à fait à la fin quelques gouttes de réactif de Tromsdorff.

f) **Résultats.** — Cette méthode donne pour la glycémie normale des chiffres qui oscillent autour de 0 g., 80 par litre de sang, ce qui est l'ordre de grandeur des techniques dernière manière de Folin ou de Benedict. Elle permet de retrouver, avec une bonne approximation, le glucose ajouté au sang.

Elle nous paraît avoir de multiples avantages :

1° Elle n'emploie que des réactifs minéraux, faciles à se procurer purs. Les solutions sont de conservation indéfinie et ne créent pas de réduction à blanc ;

2° Elle est très objective, car tous les temps se contrôlent par l'apparition ou la dissolution d'un précipité ;

3° Elle est très simple et rapide : tout le dosage peut se faire facilement en une dizaine de minutes ;

4° Elle est exacte. Quand on opère sur plusieurs échantillons d'une solution de glucose, on trouve rigoureusement les mêmes chiffres. Quand on opère sur plusieurs échantillons du même sang, l'erreur ne dépasse pas 2 p. 100.

Seconde technique (on opère sur 0 cm³,2 de sang).

Le sang est obtenu par piqûre du lobule de l'oreille et recueilli dans une pipette de 9 cm³,2 soigneusement jaugée à la balance.

Dans un petit verre à pied, on place 1 cm³ d'eau distillée ; on y ajoute les 0 cm³,2 de sang et on lave la pipette. On ajoute alors 0 cm³,2 de réactif nitro-mercurique et 0 cm³ 2 de soude normale. Après quelques minutes de repos, on complète à 12 cm³ en ajoutant au moyen d'une burette 10 cm³,4 d'eau distillée.

On filtre sur un tout petit filtre d'analyse plissé (ou sur un filtre ordinaire lavé à l'eau bouillante et séché). On prélève 8 cm³ de filtrat. On y ajoute 0 cm³,5 de liqueur iodo-mercurielle et 0 cm³,5 de soude normale. On place 3 minutes au bain-marie.

Après refroidissement, on ajoute 2 cm³ de la solution d'iodate et on dose l'excès d'iode à l'hysosulfite centinormal. Si n représente le nombre de cm³ d'hypo-

sulfite a outé, la teneur de glucose par litre, en grammes, est donnée par la formule :

$$\frac{10-n}{2,48} \times \frac{3}{2} \times 5$$

Nous avons fait sur les mêmes sangs des dosages sur 1 cm³ et 0 cm³,2 et obtenu des résultats concordants.

Nous insistons à notre tour sur les précautions qui s'imposent quand on veut tirer des microméthodes le maximum de précision : grande propreté de la verrerie, pureté de l'eau, emploi de filtres en cellulose pure, dosage très soigné de l'iode à l'hyposulfite. Pour augmenter la sensibilité de ce dosage, on peut se servir d'hyposulfite $\frac{n}{200}$ en employant un seul centimètre cube de la solution iodate-acide sulfurique.

Disons enfin que l'on trouvera dans nos mémoires l'application de la technique au mercure au liquide-rachidien et à l'urine normale.

Applications au sang et autres humeurs de l'organisme

Les méthodes que nous venons d'exposer ayant été conçues dans le but spécial de l'étude de la glycémie, il était presque impossible de séparer ce qui a trait à le désalbumination de ce qui concerne le dosage du sucre.

Nous allons relater ici le résultat de nos recherches sur les points suivants :

A) Où prélever le sang et combien en prélever ?

Les deux questions sont connexes. Si l'on veut opérer sur une goutte de sang, on le prend au lobule de l'oreille. Si l'on exige une quantité plus grande, on l'obtient par ponction veineuse ou par l'application de ventouses scarifiées.

Pour ce qui est de ces dernières nous donnerons ici un petit tour de main qui peut rendre des services dans certains cas particuliers, par exemple dans les cas, à la vérité fort rares, où la ponction veineuse est impossible.

Il consiste à employer une seule *grosse ventouse à robinet*. On l'applique au niveau de la région lombaire, préalablement frottée à l'alcool et bien séchée. On fait le vide. Quand la peau a suffisamment rougi, en enlève la ventouse et on pratique deux scarifications croisées avec un scarificateur à seize lames. La ventouse est réappliquée et le sang s'écoule. Pour faciliter son écoulement, on le rend incoagulable en injectant alors, par l'ajutage du robinet, dans la cavité de la ventouse, du fluorure de sodium saturé. Nous injectons 10 centimètres cubes de liquide, en deux fois, au moyen d'une seringue de 5 centimètres cubes bien calibrée. Les scarifications étant lavées par le jet de liquide anticoagulant, le sang s'écoule mieux

et la ventouse se remplit. Un autre avantage est que le sang, au sortir des capillaires, entre immédiatement en contact avec le fluorure de sodium, substance qui empêche la glycolyse et prévient toute perte de sucre.

Il faut avoir soin d'agiter constamment la ventouse par de petites secousses pour avoir un mélange homogène de fluorure et de sang.

Chez certains sujets, on peut avoir ainsi très rapidement de 100 à 150 grammes de sang rendu incoagulable. C'est par exemple, le cas des asystoliques que l'on pourrait aisément saigner par cette méthode. Dans les cas moyens, on obtient sans aucune peine de 50 à 60 grammes de sang ; les cas sont très rares où nous n'avons pu dépasser 20 grammes.

Quand on juge la ventouse suffisamment remplie, on la retire, en ayant soin de ne point laisser écouler au dehors une seule goutte de son contenu. La ventouse étant tarée d'avance, une pesée donne le poids du mélange de fluorure et de sang. La moyenne de quelques expériences à blanc donne le poids de liquide fluoré qu'emporte la ventouse. On a par différence la masse de sang retiré.

Nous avons souvent comparé la teneur en sucre du sang capillaire et du sang veineux. Le plus fréquemment les chiffres obtenus sont presque identiques. Parfois, quand le sang capillaire, obtenu à l'oreille, a coulé en gouttes serrées, la glycémie est supérieure à celle du sang veineux et l'on peut considérer qu'il s'agit de la glycémie du sang artériel. Quand, par contre, le sang est mal venu, exigeant l'expression de l'organe piqué, on a un mélange de sang et de lymphe et on ne sait plus ce que l'on fait.

b) Le dosage doit-il porter sur le sang total ou sur le plasma ?

C'est une question fort débattue. Nous avons toujours, pour notre part, opéré sur le sang total. Dans notre rapport au Congrès de Chimie Biologique, nous avons ouvert sur ce point une discussion serrée dont nous nous bornons à relater les conclusions :

a) Le dosage de la glycémie dans le sang total, fluoré ou non, est indispensable *dans tous les cas* ;

b) Chez l'Homme, il est inutile de faire davantage. En raison de ce que le rapport $\frac{G}{P}\left(\frac{\text{sucre des globules}}{\text{sucre du plasma}}\right)$ est très voisin de l'unité, la glycémie plasmatique est égale à celle du sang total. Au point de vue de la pratique, cela justifie l'emploi du sang capillaire et des microméthodes.

c) Chez l'animal de laboratoire, la glycémie du sang total ne suffit pas ; il faut déterminer *en plus* la valeur de la glycémie plasmatique.

Si l'on admet que, dans le sang circulant, les globules ne renferment pas de sucre, il y a une manière assez simple de s'en tirer. Il suffit de déterminer, au moyen de l'hématocrite, les volumes respectifs des globules et du plasma et de

rapporter au plasma, par le calcul, tout le sucre du sang total. Si par exemple la glycémie du sang total est de 0 g., 95 par litre et que l'hématocrite donne, pour 100 cm^3 de sang, 56 cm^3 de plasma et 44 de globules, la glycémie plasmatique sera 0 g., 95 $\times \frac{100}{56}$ = 1 g., 78 par litre.

Si l'on n'admet point ces données, le mieux sera de procéder comme nous l'avons préconisé, par centrifugation rapide, en tubes paraffinés et à la température du sang, en se hâtant le plus possible. Il n'y a là qu'une complication de technique, mais aucune difficulté spéciale.

c) Quelle est la nature exacte de la substance réductrice du sang ?

Jusqu'ici, le chiffre obtenu pour la glycémie, en pratique médicale et biologique, dérive toujours d'une méthode de réduction. Aussi parle-t-on souvent de « matière réductrice du sang ». Mais quelle est cette matière réductrice ? n'est-elle composée que de glucides ? Parmi eux quelle part tient le glucose ?

1° Nous avons montré que notre méthode au mercure est peu sensible aux composés azotés réducteurs (acide urique et créatinine) et que d'autre part ceux-ci sont entièrement précipités par le réactif nitro-mercurique que nous employons pour désalbuminer le sang. Cette cause d'erreur ne joue donc pas.

2° Nous avons montré que certains composés sulfurés, du type glutathion ou cystine, pourraient aussi créer une erreur, par formation de sulfures. Mais ils sont également précipités par notre réactif.

3° On est donc fondé à admettre que le chiffre fourni par les méthodes de réduction est bien formé par des glucides. Mais quels sont ceux-ci et quelle part y tient le glucose ?

Il est acquis, d'après nous, que les glucides du sang sont complexes et peuvent comprendre une série de corps allant de l'amidon soluble au glucose, qui est le terme final et de beaucoup le plus important, tant par sa masse que son rôle physiologique. Ces corps, assez mal connus, sont souvent englobés sous le nom vague de « dextrines ». Parmi elles, il en est de simples, à molécules petites, qui peuvent réduire les liqueurs métallo-alcalines et fermenter avec certaines levures. Il en est d'autres, à molécules plus grosses, qui ne jouissent pas de ces propriétés. Ces dernières ne doivent cependant pas être négligées dans le bilan des glucides sanguins. On ne peut en tenir compte qu'en les faisant passer à l'état de glucose par une hydrolyse préalable dont les conditions doivent être minutieusement fixées.

Nous pensons que le glucose libre a une importance particulière et que, au point de vue chimique, le plus sûr est, actuellement, de s'attacher à son dosage. Nous croyons que c'est par la défécation mercurielle que l'on serre ce dosage de plus près. Nous croyons aussi avoir prouvé que la défécation mercurielle, convenablement utilisée, échappe à toutes les objections.

Tous les autres déféquants (acide trichloracétique, acide tungstique, sulfate de soude, etc...) coupent plus ou moins haut dans la série des dextrines dont il vient d'être question et donnent des chiffres trop élevés.

Ce problème de la nature exacte de matières réductrices du sang n'a pas qu'un intérêt spéculatif et vaut, à notre sens, tout le mal qu'il faut se donner pour le résoudre. Il est fort possible que cette étude trouve un jour prochain des applications en clinique.

Pour notre part nous continuons nos recherches dans cette voie en appliquant la méthode mixte de la réduction-fermentation et surtout la méthode biochimique de Bourquelot. Cette dernière a l'immense avantage de doser spécifiquement le glucose, en la transformant en glucoside d'alcool sous l'influence de l'émulsine. Mais la technique est très délicate pour les faibles quantités de sucre que renferme le sang. Il serait prématuré de donner ici le résultat de nos recherches.

B. — *LA GLYCÉMIE NORMALE*

Nous avons fait, depuis vingt ans, seul ou en collaboration, d'innombrables dosages de glycémie chez l'animal et surtout chez l'homme, chez des sujets normaux et chez des malades. On pourrait trouver, dans nos différents rapports, l'ensemble de nos connaissances sur ces sujets: mais nous ne relaterons ici que les points auxquels nous avons apporté une contribution originale.

a) Le chiffre de la glycémie normale.

Nous entendrons par là *le taux glycémique de sang total prélevé le matin et à jeun, chez un sujet au repos physique et moral le plus complet possible. Chez l'homme, il s'agit du sang de la veine, chez l'animal du sang artériel.*

En se plaçant dans ces conditions, on obtient des chifffres un peu différents suivant les techniques employées. Mais, chez l'animal, comme chez l'homme, les chiffres oscillent autour de 1 gramme par litre de sang, avec des variations, en plus ou en moins, qui ne dépassent pas 0 gr. 20

On peut donc considérer que ce chiffre de 1 gr. ± 0 gr. 20 représente la glycémie normale. Il s'agit ici du sucre libre. Nous ne parlerons pas du sucre protéidique, ni, d'une manière plus générale, des sucres virtuels, que nous n'avons jamais étudiés personnellement au point de vue quantitatif.

b) Les variations alimentaires de la glycémie. L'épreuve de la glycémie alimentaire.

Nous avons montré tout d'abord que, *chez un individu au repos et à jeun, la glycémie, étudiée heure par heure pendant quelques heures, peut être considérée comme constante*, les variations, en plus ou en moins, du taux glycémique n'excédant pas 5 à 6 centigrammes

Passant alors au rôle des influences alimentaires, *nous avons constaté que le rôle essentiel revient aux hydrates de carbone dans les oscillations digestives de la glycémie. Les albumines et les matières grasses n'ont aucun effet sur le taux glycémique, à l'état physiologique.*

Parmi les hydrates de carbone, c'est *le glucose* qui a surtout été envisagé. Le professeur Gilbert et nous-mêmes l'avons fait dès 1907 en réalisant l'expérience que nous avons appelée « **l'épreuve de la glycémie alimentaire** ». Dans ces dernières années, les auteurs américains l'ont très largement pratiquée en lui donnant le nom « d'épreuve de tolérance pour le glucose » (glucose tolerance test).

Cette épreuve est des plus simples. Au sujet au repos et à jeun, nous faisions ingérer une centaine de grammes de glucose purifié. Le sucre du sang est dosé immédiatement avant cette absorption : exactement une heure après, puis deux heures après, quelquefois plus tard encore, nous faisions de nouveaux dosages. Nous avons trouvé que l'ingestion du glucose amène régulièrement une élévation du taux

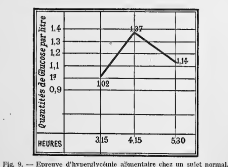


Fig. 9. — Epreuve d'hyperglycémie alimentaire chez un sujet normal.

glycémique. Les deuxième, troisième chiffres sont supérieurs au premier, celui d'avant l'ingestion. Le plus souvent, le deuxième chiffre (après une heure) est le plus considérable ; le troisième est plus faible, mais cependant plus élevé que celui de la glycémie à jeun auquel on ne retombe qu'au bout de trois ou quatre heures.

Nous reproduisons ici deux courbes, empruntées à notre thèse (1908) qui montrent bien l'allure du phénomène (fig. 9 et 10).

Le coefficient glycémique — Il existe donc chez le sujet normal une hyperglycémie alimentaire par ingestion d'hydrates de carbone. Pour représenter cette élévation par un nombre, on peut calculer la différence entre le deuxième chiffre et le premier, celui de la glycémie à jeun. Mais nous avons le plus sou-

vent, figuré l'hyperglycémie en calculant, non la différence, mais *le rapport* du deuxième chiffre au premier. Nous avons proposé d'appeler ce nombre « **coefficient glycémique** ».

Depuis la guerre l'emploi des microméthodes a permis de serrer le problème de plus près en multipliant les prises de sang, mais sans rien ajouter d'essentiel. Nous pouvons donc dire que, chez le sujet normal, l'amplitude de la courbe peut varier un peu avec le moment de l'examen, la dose du glucose, etc..., mais que les caractères normaux en sont les suivants :

1° la courbe monte vite ;

2° elle reste peu de temps à son maximum qui est modérément élevé (1 gr. 6 à 1 gr. 7 au maximum) ;

3° elle redescend vite.

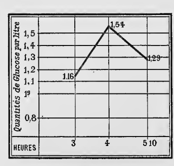


Fig. 10. — Epreuve d'hyperglycémie alimentaire chez un. sujet normal.

Le plus souvent, chez le sujet normal, l'urine examinée pendant l'épreuve, à intervalles aussi courts que possible, ne présente pas de sucre ou, tout au moins, de sucre décelable par les procédés courants. C'est une question fort importante, qui se rattache à celles du seuil urinaire du glucose et des glycosuries physiologiques.

Nous avons réalisé chez l'animal des expériences de même ordre. Les résultats ont été comparables : mais il y a chez l'animal des causes d'erreur dont il faut tenir le plus grand compte. La principale est l'hyperglycémie de contention, qui se produit immanquablement quand l'animal, fixé sur la table d'expériences, lutte pour se débarrasser de ses liens. C'est surtout chez le chien qu'il faut se méfier de cette hyperglycémie et ne pas l'attribuer à tort à une influence alimentaire,

C. LES GLYCÉMIES PATHOLOGIQUES

Nous exposerons successivement nos recherches sur les glycémies :
1° du diabète.
2° de certains états appartenant à la diathèse arthritique et que nous avons proposé d'appeler « prédiabétiques ».

LE DIABÈTE

Dès 1910 nous avons étudié chez les diabétiques la glycémie à jeun et ses variations sous l'influence de l'alimentation.

La glycémie à jeun

Nous avions été guidés dans l'étude du rythme de la glycémie diabétique par la connaissance du rythme urinaire bien fixé par MM. GILBERT et LEREBOULLET. En fractionnant de quatre en quatre heures (donc en six échantillons) les urines de vingt-quatre heures, ils ont montré que trois types peuvent s'observer.

Dans le premier, la glycosurie est franchement intermittente et uniquement post-prandiale. Cela ne se voit guère que dans les diabètes très légers correspondant à ce que l'on appelait autrefois les glycosuries simples. Le second concerne les glycosuries subcontinues, dans lesquelles, outre les périodes digestives, on peut trouver du sucre dans les échantillons subséquents, la glycosurie faisant défaut dans les périodes les plus éloignées des repas. Dans le troisième enfin, la glycosurie est continue et ne manque dans aucun échantillon.

Nous pensions que des oscillations de la glycémie précèdent et commandent celles de la glycosurie et que le rythme de la seconde permet d'en inférer à celui de la première, la glycosurie étant parallèle à l'hyperglycémie. C'est ce que l'expérience vérifie, d'une manière générale. *Mais cela n'est exact qu'en première approximation.* Dans des cas, rares il est vrai, une glycémie normale s'accompagne d'une plus ou moins abondante excrétion de sucre. C'est le diabète dit rénal, dont nous avons rencontré quelques cas typiques. Beaucoup plus souvent on observe une assez forte hyperglycémie sans glycosurie. Ce fait est d'observation banale dans les diabètes anciens où il traduit l'élévation du seuil.

Dans notre premier travail nous avons rapporté des examens faits, le matin à jeun, chez quatre malades appartenant aux deux premiers types. A ce moment l'urine est libre de sucre. Nous avons trouvé les chiffres suivants de glycémie : 1 gr. 02 ; 1 gr. 23 ; 1 gr. 35 ; 1 gr. 38. Ce sont des chiffres sinon normaux, du moins peu éloignés de la normale. On aurait pu certainement les réduire encore par quelques jours de régime.

Chez quatre malades présentant au contraire un rythme de glycosurie continue, on trouva, en faisant l'examen à jeun, de fortes hyperglycémies : 3 gr. 3 ; 4 gr. 35 ; 3 gr. 56 ; 3 gr. 91, ces malades étant à l'alimentation ordinaire. Sans doute on aurait pu, par un régime sévère ou par le jeûne, réduire ces glycémies.

Depuis cette époque nous avons examiné une nombre considérable de sangs diabétiques et observé toute une série de chiffres allant de la normale aux plus fortes hyperglycémies. Ce chiffre de la glycémie à jeun a d'ailleurs relativement peu d'importance pour le pronostic. Ce qui importe, c'est la manière dont la glycémie réagit au régime.

Les influences alimentaires

Nous avons surtout étudié l'influence du glucose en réalisant chez les diabétiques notre épreuve de l'hyperglycémie alimentaire.

En mettant à part les cas relativement rares de diabète rénal, nous avons toujours constaté que l'ingestion de glucose provoque chez les diabétiques une hyperglycémie considérable. *C'est la vraie signature hématologique du processus diabétique*, comme nous l'avons écrit dès 1909.

Dès notre premier travail, nous avions soumis à l'épreuve des diabétiques atteints de formes de gravité croissante. Nous avions vu qu'en règle générale la courbe s'élève et s'allonge d'autant plus que la forme est plus sévère.

En tout cas la courbe d'hyperglycémie alimentaire, chez un diabétique même léger, se différencie profondément de celle que l'on obtient chez les sujets normaux. Voici les caractères de cette courbe :

1° elle part d'une glycémie à jeun qui est normale dans le diabète léger, déjà élevée dans les diabètes moyen et grave ;

2° elle atteint son maximum plus lentement que chez le sujet normal et y reste d'ordinaire beaucoup plus longtemps (parfois deux à trois heures). Ce maximum est toujours élevé ; mais il varie avec le chiffre de la glycémie initiale et avec la dose de glucose ingéré ;

3° elle redescend lentement.

Il va de soi qu'il peut y avoir toutes les formes de passage entre le sujet normal, les prédiabétiques et les diabétiques. Chez un diabétique léger on pourra avoir, en donnant 10 ou 15 grammes de glucose, la même courbe que présenterait un sujet normal à qui l'on donnerait 100 ou 150 grammes.

LES ÉTATS DITS ARTHRITIQUES

Les prédiabétiques.

Ce sont des faits que M. Gilbert et moi-même avons étudiés il y a près de vingt ans. Dans un mémoire de 1910, nous nous exprimions comme suit :

« Les chiffres que nous avons fournis nous mettent en présence de deux « groupes de faits : d'une part les sujets chez lesquels l'hyperglycémie alimentaire « mesurée en centigrammes, est faible et le coefficient glycémique peu élevé ; « d'autre part les diabétiques chez lesquels cette hyperglycémie est manifeste et « le coefficient très élevé.

« Il est certain, a priori, que ces deux groupes ne sont pas isolés, que des « faits de transition les rattachent en comblant leur intervalle, que l'hypergly- « cémie alimentaire et les coefficients glycémiques, étudiés chez un très grand

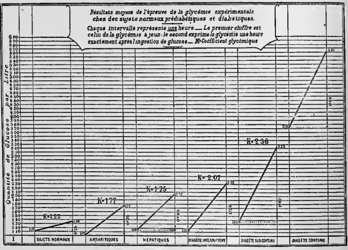


Fig. 11. L'épreuve d'hyperglycémie alimentaire. Tableau synthétique des résultats.

« nombre de sujets normaux, prédiabétiques et diabétiques formeraient une « échelle ascendante et partout continue, que l'on pourrait d'autre part remonter « chez le même malade s'il était possible de l'examiner d'une façon répétée et « régulière depuis l'état normal jusqu'à la période de diabète confirmé. »

Nous avions cherché des faits rentrant dans cet intervalle qui sépare l'état normal de l'état diabétique. Nous en avions rencontré dans quelques maladies du foie (voir plus loin) et dans certaines manifestations de la diathèse arthritique. Ces derniers malades étaient des migraineux, des obèses, des rhumatisants chro-

niques. Nous avions également été frappé de constater que, chez les sujets atteints de tic douloureux, l'épreuve de l'hyperglycémie alimentaire est presque toujours positive.

C'est justement en raison du caractère positif de l'épreuve que nous appelions ces malades des prédiabétiques. Le professeur Achard préfère le nom de diabétiques frustes.

Hépatiques et arthritiques, on voit qu'à l'époque notre énumération était bien incomplète. Depuis on a vu que bien d'autres malades pouvaient rentrer dans le même groupe : brightiques, cancéreux, et surtout sujets porteurs de certaines affections glandulaires. (Voir la troisième partie).

Nous nous permettons, en terminant ce chapitre, de donner un tableau qui résumait nos recherches d'il y a vingt ans (fig. 11). Il est assurément trop schématique et les faits s'enchevêtrent plus qu'il ne le figure. Mais il nous semble présenter une esquisse assez juste que les recherches ultérieures ont complétée sans en modifier l'essentiel.

D. — SIGNIFICATION DE L'ÉPREUVE D'HYPERGLYCÉMIE ALIMENTAIRE. SA VALEUR COMME TEST D'INSUFFISANCE HÉPATIQUE

Nous venons de dire que nous avons trouvé l'épreuve d'hyperglycémie alimentaire positive au cours des maladies du foie. Nous voudrions revenir sur cette question qui a fait l'objet de notre thèse (1909).

Nous avions examiné une vingtaine de malades, ce qui était un chiffre à l'époque des macrométhodes. Chez ceux dont l'insuffisance hépatique était indéniable, de par le syndrome clinique, ou ultérieurement par l'autopsie, nous avions trouvé des courbes élevées d'hyperglycémie alimentaire. Voici, par exemple, quatre de ces courbes (fig. 12 à 15).

Nous avions cru pouvoir conclure : « nous pensons que le coefficient glycé« mique donne la mesure de l'insuffisance hépatique. Il est vrai que l'épreuve n'in« dique la valeur du foie qu'en point de vue de la fonction glycogénique : ce n'est « que par un postulat que l'on conclut d'une fonction hépatique aux autres fonc« tions. On a, en général, le droit de le faire : mais on ne saurait oublier que l'on « a décrit des insuffisances hépatiques partielles. (Gilbert et Carnot) ».

A l'heure actuelle, nous ferions à ces conclusions quelques réserves et ceci nous amène à discuter la signification de l'épreuve de l'hyperglycémie alimentaire au point de vue de la physiologie pathologique.

Dans cette épreuve, le glucose ingéré est absorbé par l'intestin et doit franchir la barrière hépatique avant d'aborder la grande circulation. L'hyperglycémie est dès lors la résultante de deux facteurs opposés : 1° la vitesse avec laquelle le foie délivre le sucre au sang, *vitesse qui est accrue s'il y a insuffisance hépatique* ; 2° la

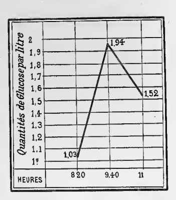


Fig. 12. — L'épreuve d'hyperglycémie alimentaire dans un cancer primitif du foie.

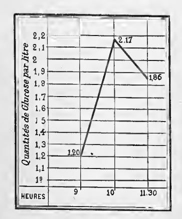


Fig. 13. — L'épreuve d'hyperglycémie alimentaire. Delirium tremens chez un grand éthylique.

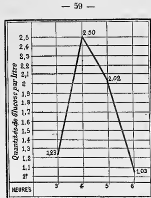


Fig. 14. — L'épreuve d'hyperglycemie alimentaire. Cirrhose éthylique.

vitesse avec laquelle les tissus l'extraient du sang pour le comburer ou l'emmagasiner. En prenant le résultat brut d'une épreuve positive, on ne sait si l'hyperglycémie tient à l'insuffisance hépatique, ou à l'insuffisanee de la glycolyse tissulaire ou si elle participe de cette double origine.

En d'autres termes on peut dire : *un résultat positif de l'épreuve d'hyperglycémie alimentaire signifie sûrement insuffisance hépatique si l'on peut établir que le sujet étudié ne présente pas d'insuffisance glycolytique.*

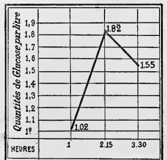


Fig. 15. — L'épreuve d'hyperglycémie alimentaire. Foie cardiaque.

En théorie le problème peut se résoudre en introduisant du glucose dans l'organisme par une autre voie que la voie digestive, ce qui tourne la barrière hépatique. Dans ces conditions un sujet normal tolère des doses de sucre qui donneront, en cas d'insuffisance glycolytique, de l'hyperglycémie et de la glycosurie. On peut faire des injections intra-musculaires (Achard) ou des injections intra-veineuses. D'après Wilder et Sansum, un individu normal peut recevoir du glucose dans la veine, *sans présenter d'hyperglycémie notable*, pourvu que l'on ne dépasse pas la dose de 0 gr. 85 par kilog et par heure. S'il se produit dans ces conditions de l'hyperglycémie et de la glycosurie, on peut dire qu'il y a insuffisance glycolytique.

En pratique les choses sont moins simples. Nous avons essayé, dans quelques cas, de vérifier chez l'homme les données de Wilder et Sansum. Nous avons obtenu des résultats assez discordants. Le rythme avec lequel le sucre est injecté a une une importance capitale et exige un appareillage de précision qui nous faisait défaut. Ce sont des expériences à reprendre.

II. — RECHERCHES SUR LES GLYCOSURIES

Etude des hydrates de carbone de l'urine normale
La glycurie physiologique

Recherche et dosage des hydrates de carbone de l'urine normale. La glycurie physiologique (en collaboration avec le professeur Gilbert). *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, juillet 1911.

Les hydrates de carbone de l'urine normale (en collaboration avec le professeur Gilbert) *Paris Médical*, 12 Juillet 1919.

Nous avons consacré à ce difficile sujet un mémoire du « Journal de Physiologie et de Pathologie générale ».

C'est encore un travail d'approche relatif au diabète. Le dosage des glycosuries minimales n'a pas grand intérêt pour la clinique courante. Il en est autrement pour la physiologie, notamment dans les questions relatives aux seuils urinaires.

Nous voulions élucider la nature des réactions anormales de la liqueur de Fehling et les conditions dans lesquelles elles se produisent. Cela nous a conduit à aborder le dosage du sucre urinaire physiologique et la nature de ce sucre.

1° Les réductions anormales.— Nous montrons d'abord que ces réductions anormales sont liées, comme M. Grimbert l'avait déjà indiqué, à la présence de l'acide urique et surtout de la créatinine. Si on les prend en solutions pures, chacun de ces corps réduit la liqueur de Fehling d'une façon régulière : il en est de même pour une solution, si diluée soit-elle, de glucose pur. Mais si l'on vient à additionner d'un peu de glucose la solution de créatinine, *au lieu de la réaction typique rouge brique que l'on aurait avec chacun d'eux pris séparément, on obtient de l'hydrate cuivreux jaune verdâtre*. Il s'ensuit que *la constatation d'une réduction anormale*

de l'urine doit faire penser à une faible glycosurie masquée par la présence de la créatinine.

Il faut donc opérer la précipitation de cette substance. La seule méthode recommandable consiste à employer le nitrate mercurique de Patein : mais, pour arriver à la plus grande précision, ce n'est pas assez d'ajouter, comme on le recommande généralement, à 40 cc. d'urine moitié de réactif mercurique. Il faut ajouter peu à peu, au moyen d'une burette, du réactif à l'urine, en essayant à la touche sur du bicarbonate de soude et allant jusqu'à coloration jaune orangé. En opérant de la sorte, on obtient un extrait clair qui est complètement privé de créatinine si l'on observe certaines précautions dont nous démontrons, dans notre mémoire, l'absolue nécessité.

2° Le dosage des hydrates de carbone de l'urine normale. — C'est dans cet extrait que nous avons dosé le sucre physiologique en employant une méthode calquée sur celle que nous avons décrite pour doser le sucre du sang. Nous avons trouvé, par ce procédé, en étudiant les urines de quatorze sujets normaux, que la moyenne du sucre physiologique est de 0 gr. 50 centigrammes par litre, de 0 gr. 65 centigrammes par 24 heures. C'est donc une quantité extrêmement minime qui ne compte pas en pratique.

3° La nature des sucres urinaires. — Encore ne faut-il pas croire que cette faible quantité soit représentée uniquement par du glucose. Par l'emploi combiné du polarimètre, de la fermentation, des osazones, nous avons montré qu'il s'agit d'hydrates de carbone complexes. A côté du glucose, l'acide glycuronique, *les pentoses* tiennent une place importante : mais il y a certainement sur ce point de grandes différences individuelles.

4° La glycurie alimentaire normale. Voici nos conclusions sur ce point :
« De ce qui précède, on peut conclure que, chez le sujet jeune et normal, la gly-« curie alimentaire, consécutive à l'ingestion de quantités de glucose même fortes, « est très minime. Dans aucun de nos cas elle n'a dépassé 0 gr. 50. Si donc, chez « un sujet déterminé, on observe une élimination totale de 1 gr.,1 gr. 5 ou da-« vantage, ce sera une preuve valable d'une insuffisance d'assimilation des sucres. « Ces hyperglycuries minimales ont donc un intérêt pour dépister les altéra-« tions les plus légères du métabolisme. »

5° Signalons enfin que la *nouvelle méthode au mercure*, étudiée plus haut, se prête très aisément au dosage des glycuries physiologiques et minimales. Nous avons fourni, dans nos mémoires, toutes précisions à ce sujet.

TROISIÈME PARTIE

GLANDES VASCULAIRES SANGUINES ET GLYCOSURIES

La glycosurie hypophysaire (en collaboration avec le Professeur Claude). *Communication au Congrès de Lyon*, octobre 1911.
Sur les effets de certains extraits hypophysaires (en collaboration avec M. Claude). *Ac. des Sciences*, 26 décembre 1911.
Sur la glycosurie hypophysaire chez l'homme (en collaboration avec M. Claude). *Société de Biologie*, 1er juin 1912.
Le mécanisme de la glycosurie hypophysaire (en collaboration avec M. Claude). *Société de Biologie*, 30 novembre 1912.
Glycosurie hypophysaire et glycosurie adrénalique (en collaboration avec M. Claude). *Société de Biologie*, 21 décembre 1912.
La glycosurie hypophysaire chez l'homme et l'animal tuberculeux (en collaboration avec MM. Claude et Porak). *Société de Biologie*, 8 mars 1913).
Influence de l'ingestion de glycocolle sur la glycosurie hypophysaire (en collaboration avec M. Claude). *Société de Biologie*, 17 mai 1913.
Sur le principe actif de l'hypophyse. *Soc. de Biologie*, 31 Mai 1913.
L'épreuve des extraits hypophysaires chez les Basedowiens (en collaboration avec MM. Claude et Porak) *Société Médicale Hôp.* 19 Juin 1914.
Le rôle thérapeutique de l'insuline. *Conférence faite aux réunions médicales franco-belges. Lille.* octobre 1927. *Echo Médical du Nord*, Août 1928.
La Thérapeutique hypophysaire : *Progrès récents de la thérapie endocrinienne.* Paris, Librairie J. B. Baillière 1927.

Dans les travaux que nous avons consacrés à ce sujet, nous nous sommes occupé tout spécialement d'une question précise et permettant des mesures exactes, à savoir les relations des glandes vasculaires sanguines avec les glycosuries et les glycémies. C'est déjà un sujet fort vaste, car il n'est pas une glande qui n'intervienne dans le métabolisme des hydrates de carbone. C'est sur *l'hypophyse* que nous avons surtout travaillé. Elle a une activité physiologique considérable, et c'est assurément une des glandes les plus importantes de l'économie. Elle a sur la glycosurie une action fort nette que nous avons été le premier à étudier chez l'homme, en collaboration avec le Professeur Claude. Enfin elle doit intéresser spécialement le neurologiste, depuis que Cushing a démontré que le produit de sécrétion du lobe postérieur, le plus actif des deux, se déverse dans le ventricule moyen par l'intermédiaire de la tige pituitaire.

Nous avons également précisé quelques points touchant l'action de l'adrénaline sur la glycurie. Enfin nous avons tenu à reproduire, dès leur publication, les faits avancés par les auteurs américains relativement à l'insuline. Cependant nous n'avons rien publié de ces dernières recherches, qui nous ont conduit à de simples vérifications, mais à rien d'original.

Recherches sur l'Hypophyse

Nous avons toujours opéré en employant l'hypophyse *en injections sous-cutanées.* Nous avons eu la bonne fortune, au moment où nous pratiquions ces recherches, d'avoir à nôtre disposition un extrait glandulaire des plus actifs préparé, sur nos indications, par M. Choay, de la manière suivante : la glande hypophysaire du bœuf est desséchée à froid dans le vide et l'extrait est délipoïdé au moyen du chloroforme dans un appareil de Soxhlet. Le produit délipoïdé est repris par de l'alcool : celui-ci est évaporé et on reprend par de l'eau. Le liquide aqueux est stérilisé par l'ébullition et réparti en ampoules. Nous avons, dans nos différentes publications, examiné les points suivants :

1° Action comparée des lobes antérieur et postérieur. — On a longtemps considéré que, dans l'hypophyse, le lobe antérieur, plus volumineux et de structure épithéliale, était le seul actif tandis que le lobe postérieur, peu développé et réduit à une charpente névroglique, semblait dénué de toute action. Les physiologistes, qui essayèrent successivement les deux lobes au point de vue de la pression artérielle, furent fort surpris de constater que l'action vaso-tonique n'appartient qu'au lobe postérieur. *Nous avons vérifié qu'il en est exactement de même en ce qui concerne la glycosurie.* L'injection d'extrait de lobe antérieur, même à dose très élevée, ne produit aucun effet immédiatement constatable. Au contraire, *l'injection d'un extrait de lobe postérieur d'hypophyse de bœuf a une action extrêmement énergique.* Quand on injecte une quantité correspondant à un demi-lobe postérieur on obtient presque toujours des effets très nets. Certains sujets réagissent à un quart de lobe, ce qui correspond à deux centigrammes de poudre desséchée de lobe postérieur. Pour d'autres, il faut aller à un lobe. *Remarquons que les extraits ont été bouillis : nous ne sommes donc pas en présence de produits de nature fermentaire.*

2° Action sur la fibre musculaire lisse. — C'est une des premières qui ait été bien vue par les physiologistes. Nous l'avons toujours trouvée très accentuée. On observe une constriction de toutes les fibres lisses de l'économie : d'où la pâleur du tégument, les évaluations vésicales et alvines et surtout l'action oxytocique si étudiée dans ces dernières années. Cette action si nette est le meilleur argnment qui permette de ranger l'hypophyse parmi les excitants les plus intenses du système nerveux végétatif. Cette propriété de l'hypophyse méri-

terait d'être utilisée en neurologie. Il serait intéressant d'étudier par ce moyen la contraction de la fibre musculaire lisse. Il serait facile d'imaginer une technique permettant de mesurer, par exemple, la puissance de contractilité vésicale avant et après l'injection d'hypophyse. Nul doute que l'on puisse avoir de la sorte des résultats importants dans une série de maladies nerveuses ou urinaires.

3° **Action sur la diurèee.** — Nous avons vérifié, après bien d'autres, l'action diurétique du lobe postérieur de l'hypophyse.

4° **Action sur le cœur et la circulation.** — Les physiologistes ne sont pas d'accord sur cette action, qui dépend en partie du mode de préparation de l'extrait. Avec celui que nous avons employé au cours de ces divers essais thérapeutiques, nous avons obtenu des résultats variables. Chez certains sujets, la pression artérielle s'abaisse, chez d'autres elle s'élève. *Chez la plupart des individus, il nous a semblé qu'il y avait chute momentanée de la pression et accélération du cœur.* Cependant la constriction périphérique devrait produire de l'hypertension : l'hypotension avec tachycardie ne peut s'expliquer, ce nous semble, que par une action déprimante exercée par l'hypophyse sur le myocarde. Nous avons constaté une fois un léger bruit de galop qui n'existait pas avant l'injection et qui a duré quelques minutes. Avec les doses thérapeutiques, on n'a cependant jamais, à notre connaissance, signalé le moindre accident, sauf peut-être avec les injections intraveineuses.

5° **Action eur l'état général et le système nerveux.** — L'injection d'hypophyse, comme nous avons pu le constater sur nous-même, détermine fréquemment des malaises et parfois quelques nausées. Signalons aussi, pour l'avoir également éprouvé sur nous-même, qu'à la suite de l'injection on peut avoir de la migraine, avec des élancements douloureux dans la figure. Ce sont des inconvénients tout transitoires, mais qui s'opposent à ce que l'on fasse un usage abusif de la médication hypophysaire.

6° **Action eur la glycosurie.** — C'est ce point que nous avons surtout cherché à approfondir, en collaboration avec le Professeur Claude.

Quand nous avons commencé nos recherches, il n'existait sur la question qu'un mémoire de Borchardt : cet auteur avait observé la glycosurie hypophysaire chez le lapin et vu qu'elle se rattache à une hyperglycémie, ce que nous avons vérifié après lui et sur le même animal.

La médication hypophysaire avait été vantée dans certains états morbides par une série d'auteurs (Rénon et Delille, Parisot, Houssay...) qui l'administraient par la bouche. Voulant rendre le traitement plus actif, nous eûmes recours à la méthode des injections sous-cutanées et il nous fut facile de reconnaître que certains sujets présentaient de la glycosurie à la suite de l'injection. Il était indispen-

sable de savoir dans quelles conditions elle se produisait et nous cherchâmes à nous en rendre compte.

1° La glycosurie hypophysaire. — Nous avons utilisé des injections d'hypophyse de bœuf préparées comme nous l'avons dit, à des doses variant d'un quart de lobe postérieur à un lobe, rarement davantage.

Nous avons observé tout d'abord *qu'il s'agit uniquement d'une glycosurie alimentaire* et qu'elle ne se manifeste jamais, au moins aux doses thérapeutiques, chez le sujet qui reste à jeun. Il est indispensable de faire ingérer des hydrates de carbone (en moyenne 100 grammes de glucose). Mais, même alimentés de la sorte, tous les individus ne présentent pas de glycosurie. On peut, à ce point de vue les diviser en plusieurs groupes.

Dans un premier, se rangent les sujets qui, après injection d'hypophyse, présentent de la glycosurie d'une façon nette ou intense. *Ce sont justement, comme le montre l'expérience, les arthritiques prédiabétiques dont nous avons parlé plus haut.* (Voir Seconde Partie). Ils réagissent d'une façon régulière à l'hypophyse, en donnant une glycosurie dont voici les principaux caractères :

a) Elle apparaît dans l'échantillon d'urine émis une heure après la fin du repas et y a d'ordinaire son maximum. Elle décroît dans les échantillons suivants et elle a disparu quatre ou cinq heures après le repas.

b) Le sucre émis est constitué par du glucose.

c) L'intensité de la glycosurie est, en général, parallèle à l'intensité des phénomènes généraux. Mais elle ne leur est pas indissolublement liée.

Dans un deuxième groupe, qui comprend les sujets jeunes et normaux, on a presque toujours une réaction : mais elle est faible, nullement comparable aux faits précédents.

Enfin, nous avons songé, étant donnés les résultats observés chez les arthritiques, à étudier *des tuberculeux (troisième groupe)*. Nous avons examiné des sujets jeunes, à tuberculose franchement évolutive, donc fortement imprégnés par le poison tuberculeux. *Nous n'avons pas obtenu chez eux de glycosurie hypophysaire* et nous pouvons conclure de ces observations et de recherches concordantes faites sur l'animal que l'imprégnation par le poison tuberculeux met obstacle à la glycosurie hypophysaire.

2° Glycosurie hypophysaire et glycosurie adrénalique — Nous avons remarqué, comme l'a également fait M. Parisot, que les glycosuries adrénalique et hypophysaire se produisent chez les mêmes sujets et avec les mêmes lois. Nous avons remarqué que, *à dose équivalente, l'extrait de lobe postérieur d'hypophyse a sur la glycosurie une action aussi marquée que l'extrait surrénal ou l'adrénaline* et ceci démontre bien que nous avions affaire à un produit des plus actifs.

3° Le mécanisme de la glycosurie hypophysaire — Pour chercher à déterminer ce mécanisme, nous avons fait varier l'un par rapport à l'autre le moment de l'injection d'hypophyse et celui de l'ingestion du repas sucré.

Nous avons constaté que, pour avoir le maximum de glycosurie, il faut injecter d'abord l'extrait hypophysaire et donner le repas sucré une demi-heure après. La glycosurie apparaît aussi quand le repas est pris 3, 4, 6 heures après l'injection : mais elle est moins marquée. L'effet de l'injection dure donc quelques heures, mais il tend à s'épuiser.

Les résultats sont tout différents quand, chez le même sujet, on donne le repas plusieurs heures avant l'injection. Si le sujet a pris le sucre trois heures avant de recevoir l'injection d'hypophyse, la glycosurie fait le plus souvent défaut, alors qu'elle était très marquée lors de la première façon de procéder.

Pour expliquer ce double fait, on est naturellement conduit à l'hypothèse suivante. L'hypophyse détermine, au niveau du foie, un processus d'insuffisance hépatique à la faveur de laquelle le glucose filtre à travers le foie sans être fixé à l'état de glycogène. Mais, d'autre part, les recherches de MM. Achard et Deshouis ont montré que l'hypophyse détermine aussi un processus d'insuffisance glycolytique tissulaire en vertu duquel les tissus, et plus exactement les muscles, cessent de pouvoir fixer et brûler le glucose. *Il y aurait donc, à la suite de l'injection d'hypophyse, production d'un syndrome d'insuffisance hépato-musculaire pour l'emmagasinement du sucre.*

Cette altération de la régulation glycémique normale est-elle produite par l'action directe de l'extrait hypophysaire sur le foie et les muscles ? Est-elle liée à un effet intermédiaire de l'hypophyse sur le système nerveux ou sur une autre glande, comme, par exemple, le pancréas ? Il est bien difficile de décider.

4° Relations de ces glycosuries avec certains diabètes — Il est impossible de n'être point frappé de la ressemblance de la glycosurie hypophysaire avec certains diabètes intermittents, Dans le premier cas, le mécanisme glyco-régulateur n'est déréglé que d'une manière transitoire. Il l'est, dans le second, d'une façon définitive. Il nous semble que nos recherches expliquent d'une façon satisfaisante les diabètes que l'on voit au cours de certains adénomes, pituitaires entraînant le l'hyperfonctionnement de l'hypophyse (diabète acromégalique).

5° Conclusions. — Nous voyons donc que l'injection d'hypophyse provoque *le syndrome d'insuffisance hépato-musculaire pour le glucose que nous avons vu être caractéristique des états prédiabétiques et diabétiques.*

7° L'Epreuve de l'extrait hypophysaire chez les Basedowiens.

Chez treize malades, atteints de maladie de Basedow typique, nous avons

injecté l'extrait de lobe postérieur d'hypophyse, préparé par M. Choay suivant nos indications. Nous avons employé des doses correspondant à un lobe postérieur d'hypophyse de bœuf : nous avons obtenu une réaction particulière. L'exemple que voici donne le sens du phénomène :

Mme Val..., âgée de 28 ans. Goitre exophtalmique tout à fait typique, évoluant depuis un an. Il s'agit d'une forme sévère ayant entraîné une perte de poids de 52 livres.

L'épreuve est pratiquée le 14 février 1913. A 4 h. 3/4 on injecte un centimètre cube d'eau salée. La malade n'éprouve aucune sensation. Le pouls reste invariable.

A 4 h. 55 on injecte un centimètre cube (= 1/2 lobe postérieur) de la solution hypophysaire. La malade éprouve une sensation de chaleur, en bouffée, puis elle pâlit très fort. Elle éprouve quelques nausées, des coliques et elle va à la garde-robe. Dans la suite, elle ressent d'assez violentes coliques utérines.

Pouls et pression :

Avant l'injection,	132 pulsations	M : 13,m : 8-9
Après 2 minutes,	97 —	15 =
— 4 —	90 —	14-15 9
— 6 —	102 —	
— 10 —	102 —	12 1/2 9
A 7 h. du soir,	133 —	13 8-9

De 5 h. 15 à 5 h. 20 elle absorbe un repas ainsi composé :

Un morceau de viande ;

100 grammes de pain ;

90 grammes de glucose dans deux verres d'eau.

Elle urine :

1° Avant le repas, pas de sucre.

2°	6 h. 25, 242 c. c..	Sucre, 18 gr. par litre	4 grs 48 émis
3°	7 h. 25, 110 c. c..	Sucre, 10 gr. 36	1 gr 14 —
4°	8 h. 25, 36 c. c..	Pas de sucre	
		Total	5 gr. 62 émis.

N.-B. — L'ingestion du même repas, sans injection d'hypophyse, ne provoque qu'une très légère glycosurie (0 g. 28 de sucre émis).

Ce cas est choisi parmi les plus nets. Mais chez tous les autres malades dont l'observation est rapportée, on observe des phénomènes de même sens et nous avons cru pouvoir conclure que :

1° L'action cardio-vasculaire mise à part, tout se passe chez nos malades comme chez les sujets non basedowiens. Il existe de la glycosurie, plus marquée que la glycosurie hypophysaire des sujets normaux.

2° L'action cardio-vasculaire par contre est bien spéciale. Chez le sujet normal, nous avons vu que le pouls, parti de la normale, s'accélère de façon très notable. L'accélération commence dès la deuxième ou troisième minute après l'injection. Elle atteint son maximum vers la cinquième ou sixième minute. Puis la fréquence du pouls baisse rapidement. Le plus souvent, vers la quinzième minute, il est revenu au chiffre de départ ou tombe même au-dessous de lui.

Chez les basedowiens la courbe est inverse. Le pouls, qui est accéléré avant

l'épreuve,se ralentit par injection d'hypophyse et souvent d'une façon considérable. Dans un de nos cas la chute atteint 42 pulsations à la minute : elle est souvent moins accentuée. Le maximum d'abaissement est rapidement obtenu, quelquefois au bout de deux minutes, souvent au bout de quatre à six. Cette bradycardie relative dure peu ; vers la septième ou huitième minute, le pouls s'accélère à nouveau et il rejoint le chiffre initial au bout d'un quart d'heure.

Partant de ces faits nous avons cherché à en tirer des déductions touchant la pathologie et le diagnostic de goître exophtalmique. La présence chez le basedowien de signes appartenant aux groupes sympathicotonique (tachycardie, hypertension) et vagotonique (diarrhée) semble indiquer qu'il existe chez eux de l'éréthisme permanent de *tout* le système nerveux de la vie végétative.

Or l'hypophyse renferme des principes capables d'exciter et le sympathique et le pneumogastrique, c'est à dire l'ensemble des nerfs de la vie végétative. Des faits que nous avons relatés, on peut donc conclure que *chez le sujet non basedowien*, l'hypophyse agit sur le rythme cardiaque en excitant les accélérateurs sympathiques : *dans la tachycardie basedowienne*, les accélérateurs, constamment excités, ne réagissent plus à l'hypophyse et c'est l'action modératrice de la Xe paire qui l'emporte.

Au point de vue du diagnostic, il nous a semblé que cet abaissement du nombre des pulsations sous l'influence de *l'hypophyse*, chez les basedowiens, est suffisamment constant pour constituer un nouveau symptôme du goître exophtalmique, le *signe de l'hypophyse* et nous avons essayé d'appliquer ce signe à l'étude d'un certain nombre de cas de tachycardie dont l'étiologie basedowienne était à discuter.

Nous envisageons enfin, dans notre mémoire, la question de thérapeutique. Rénon et Delille, M. Houssay, M. Lereboullet, M. Parisot ont vanté l'influence heureuse des extraits hypophysaires sur la maladie de Basedow. De nos observations nous concluons que l'hypophyse agit dans certains cas et ne donne absolument rien dans d'autres. Il serait très excessif d'en faire une panacée du goître exophtalmique. Il faut ne pas oublier, au surplus, que l'extrait hypophysaire est un produit très actif, qu'il peut exercer sur le myocarde une action dépressive et que son emploi doit toujours être attentivement surveillé.

8° Recherchee eur le principe actif de l'hypophyse.

Nous avons essayé de résoudre le difficile problème *de l'isolement d'un principe actif de l'hypophyse* et nous croyons y être arrivé en 1913. Nous avons pour cela fait agir sur notre liquide injectable différents réactifs chimiques et nous avons essayé l'effet physiologique des diverses parties en lesquelles on peut arriver à le dissocier.

Nous n'avons pas obtenu de bons résultats de la défécation par les sels de plomb (acétate et sous-acétate) et nous sommes arrivé au but par une autre voie.

Nous avons remarqué qu'en faisant agir sur la liqueur injectable de l'acide

acétique on obtient un précipité (P) et une liqueur (L). Nous négligeons le précipité (P), dont l'action physiologique n'est pas superposable à celui de l'extrait hypophysaire.

Au contraire, la liqueur (L), débarrassée de l'excès d'acide acétique par agitation à l'éther donne exactement les mêmes effets que l'extrait hypophysaire. En la desséchant dans le vide, on a un produit cristallisé qui renferme donc le principe actif, mais qui est souillé par des sels, en particulier par des chlorures. Pour nous débarrasser de ces sels, nous avons essayé de dissoudre la substance active dans l'alcool. Elle est soluble à froid dans l'alcool à 90°, partiellement dans l'alcool à 95° et presque insoluble dans l'alcool absolu froid. Par contre elle est *soluble dans l'alcool absolu bouillant, alors que les sels y sont insolubles.*

Nous avons donc été amené à la technique suivante :

L'extrait injectable est traité par de petites quantités d'acide acétique jusqu'à ce qu'il ne se produise plus de précipité.

On sépare par centrifugation la liqueur acétique. On la dessèche à froid dans le vide : cela enlève la majeure partie de l'acide acétique. On se débarrasse du reste au moyen d'un lavage à l'éther. Le résidu est alors épuisé par l'alcool absolu bouillant et celui-ci abandonne par refroidissement un principe actif cristallisé qui est l'hypophysine. Elle provoque chez l'homme, à la dose de 5 milligrammes, les effets typiques de l'hypophyse.

C'est un corps très hygrométrique, qui s'altère à l'air, comme l'adrénaline. Il est contenu dans l'hypophyse en quantité relativement très faible. En partant de 500 hypophyses de bœuf, nous n'avons pu avoir que 0 gr. 500 milligrammes de ce produit. Il est vraisemblable que le traitement dont nous venons de parler entraîne des pertes considérables.

LA RÉGULATION GLANDULAIRE DE LA GLYCÉMIE

Dans une conférence essentiellement didactique, faite à l'Association d'Enseignement Médical des Hôpitaux de Paris, nous avons proposé, pour figurer aux yeux cette régulation, un schéma qui nous sert pour l'enseignement depuis des années et qui nous paraît plus parlant que d'autres également employés à ce but. On pourrait l'appeler le « schéma de la balance ». Il n'a d'autre prétention que de figurer, en les symbolisant, une série de données classiques (fig. 16).

Supposons une balance avec ses deux plateaux, son fléau et son aiguille. Dans un des plateaux, par exemple celui de gauche G, nous placerons la surrénale (partie médullaire), l'hypophyse (lobe postérieur) et la thyroïde. Dans le plateau de droite D, pèsera avant tout le pancréas (Ilôts de Langerhans), et accessoirement les glandes parathyroïdes, les glandes génitales, les glandes salivaires. A l'état normal tout cela s'équilibre : le fléau est horizontal, l'aiguille est verticale et au zéro du

cadran. Le segment droit de ce cadran est marqué « hyperglycémie ». le segment gauche « hypoglycémie ».

Le déplacement de l'aiguille vers la droite peut être déterminé par deux mécanismes : la surcharge du plateau G ou la décharge du plateau A. Cela figure ce fait que la surrénale, l'hypophyse et la thyroïde provoquant l'hyperglycémie

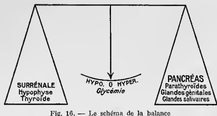


Fig. 16. — Le schéma de la balance

par leur *hyperfonctionnement* et les glandes du système opposé par leur *hypofonctionnement*. Il en est bien ainsi, d'après toute une série de données expérimentales et cliniques que ce n'est pas ici le lieu de rappeler. Quand les deux plateaux sont déchargés ou surchargés d'une façon équivalente, l'aiguille reste au zéro.

Si les faits sont vraisemblablent plus complexes que ne l'indique le « schéma de la balance », il en figure au moins une première approximation.

QUATRIÈME PARTIE

RECHERCHES DIVERSES

APPLICATIONS DES MÉTHODES OPTIQUES EN CHIMIE BIOLOGIQUE ET CLINIQUE

Un nouvel instrument : microcolorimètre et néphélémètre. (En collaboration avec M. Henri Bénard). C. *R. Soc. Biol.* 1er Mai 1920.
La néphélémétrie (ultra-photométrie) et son application à la chimie clinique. (En collaboration avec M. Henri Bénard). *Paris Médical.* Mai 1921.
Un nouvel appareil : colorimètre et néphélémètre. (En collaboration avec M. Henri Bénard.) *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.* 10 Janvier 1922.
Considérations sur l'application des méthodes optiques à la biologie. Un nouvel appareil : colorimètre, néphélémètre, spectroscope différentiel. (En collaboration avec M. Henri Bénard.) *Bull. Soc. Chimie Biologique.* Septembre-Octobre 1922.

Dans ces recherches, faites en collaboration avec M. Henri Bénard, nous avons poursuivi un triple but :

1o L'étude théorique des méthodes optiques et des conditions où il convient de se placer pour leur donner sécurité et précision.

2o La mise au point d'un appareillage adapté à ces recherches.

3o Les applications de ces méthodes.

ÉTUDE THÉORIQUE

Néphélémétrie

Nous nous sommes spécialement occupés de la néphélémétrie. Il importe de préciser tout d'abord ce que l'on doit entendre sous ce nom. Etymologiquement, le terme néphélémétrie ne signifie rien autre chose que « mesure d'un nuage ». Il s'agit du trouble provoqué par la précipitation d'une certaine substance que l'on se propose de doser en mesurant ce trouble.

Ainsi entendue dans le sens le plus large, la néphélémétrie peut s'effectuer suivant deux procédés, dérivés chacun d'un fait d'observation courante. Quand on veut apprécier le trouble produit dans un tube au cours d'une précipitation quelconque, le plus simple est d'interposer ce tube sur la direction des rayons lumineux qui arrivent à l'œil. Une partie de la lumière sera *absorbée* par le louche

et l'on pourra juger de l'opacité produite. Mais, si le louche est très faible, ce procédé donne peu de résultats, car la lumière absorbée est négligeable par rapport à la lumière transmise. Il vaut mieux dans ce cas disposer le tube au-devant d'un fond noir et l'éclairer fortement *par côté*. On voit alors le tube s'illuminer et on peut évaluer le louche par l'intensité de la lumière ainsi *diffusée*.

Chacun de ces deux procédés est susceptible d'acquérir, dans certaines conditions, une précision très grande. Le premier constitue l'« opaco-néphélémétrie », ou « opacimétrie », également appelée « diaphanométrie » ; le second la « diffuso-néphélémétrie » ou « diffusimétrie ». Par analogie avec l'ultramicroscopie, qui utilise également l'éclairage latéral sur fond noir, nous avions proposé pour ce second procédé le terme d'ultraphotométrie ; mais nous préférons actuellement le terme « diffusimétrie » comme plus expressif et plus exact.

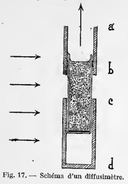


Fig. 17. — Schéma d'un diffusimètre.

Opacimétrie. — Nous avons montré que l'on peut réaliser d'excellentes mesures opacimétriques en utilisant simplement un colorimètre du type Dubosq. Il faut pour cela :

a) *opérer en lumière aussi parallèle que possible.*

b) *s'assurer que l'état des particules dispersées reste indépendant de la concentration.*

Sous ces conditions on peut appliquer à l'opacimétrie la formule simple de la colorimétrie, d'après laquelle *les concentrations sont inversement proportionnelles aux hauteurs lues sur les verniers.*

Diffusimétrie. — Il est aisé de se figurer comment les choses se passent : Soit un tube de verre (fig. 17), placé verticalement et renfermant un liquide

faiblement louche, tel qu'une solution colloïdale. Supposons que ce tube ait été engaîné d'un manchon opaque, formé de deux pièces. La partie supérieure (*ab*) est fixe ; l'inférieure (*cd*) est mobile et permet de découvrir plus ou moins le tube de verre. Supposons-le découvert comme l'indique la figure et éclairons-le par un faisceau de rayons parallèles et perpendiculaires à l'axe. Examinons le tube par en haut, suivant cet axe. La lumière, rencontrant les petites particules de la solution, diffuse dans toutes les directions, en particulier dans celle du regard, si bien que la lumière du tube apparaît éclairée.

On conçoit que, plus le nombre de particules sera considérable — c'est-à-dire plus la solution sera louche — plus la quantité de lumière diffusée sera grande et plus le tube paraîtra éclairé. De même si, pour une émulsion donnée, on abaisse le manchon mobile, la nouvelle tranche découverte diffusera une nouvelle quantité de lumière qui s'ajoutera à la première, suivant l'axe du tube, et la clarté de ce dernier se trouvera augmentée d'autant.

L'expérience montre que, *pour des émulsions formées de grains égaux*, la quantité de lumière diffusée est proportionnelle : d'une part à la partie découverte sur le tube, d'autre part à la « densité » de l'émulsion, c'est-à-dire au nombre de grains par unité de volume, ou, puisque ces grains sont de même volume, à la masse de substance par unité de volume (concentration).

Dès lors, supposons deux tubes semblables, A et B, placés parallèlement côte à côte, éclairés de la même manière par des rayons perpendiculaires à leur axe, renfermant deux émulsions *de même nature et à grains égaux*, mais de concentrations différentes. Si le tube A étant découvert d'une hauteur a, il faut, pour avoir égalité d'éclairage, découvrir le tube B d'une hauteur b, si C est la concentration (connue) de l'émulsion A et x la concentration (cherchée) de l'émulsion B, on a :

$$aC = bx \; ; \quad x = C\frac{a}{b}$$

Il est bien entendu que, pour appliquer cette formule, on suppose implicitement, comme en opacimétrie, que l'état des particules dispersées reste indépendant de la concentration. L'expérience renseignera à ce sujet. Si la condition n'est pas remplie, on se reportera à un étalonnage pratiqué à l'avance ou bien l'on s'astreindra à ne comparer que des milieux de concentrations très voisines.

Spectres d'absorption

En dehors de la néphélémétrie, nous nous sommes occupés d'étudier les spectres d'absorption, si utiles dans les recherches portant sur toutes les substances colorées et en particulier sur les pigments : hémoglobine, chlorophylle etc... Leur examen se fait très aisément au moyen d'un colorimètre en substituant à l'oculaire un spectroscope à vision directe placé de telle sorte que sa fente soit à cheval

sur la ligne qui sépare les deux demi-cercles lumineux que l'œil voit dans l'oculaire. On aura ainsi deux spectres superposés, séparés par une simple ligne et correspondant à chacune des moitiés de la fente, c'est-à-dire à de la lumière ayant traversé chacun des godets de l'appareil. Les godets étant garnis de solution colorée, on obtient ainsi deux spectres d'absorption, l'un relatif à la solution étudiée, l'autre à l'étalon. On peut en faire varier l'intensité en montant ou en descendant les godets.

Il va sans dire que ces comparaisons spectroscopiques pourront également se faire sur des milieux troubles étudiés par opacimétrie ou diffusimétrie. Dans ce dernier cas, on obtiendra deux spectres de diffusion ; mais ils n'auront une intensité suffisante que si l'on opère sur des solutions assez fortement louches et avec une lumière intense.

APPAREILLAGE

Nous avons, avec M. Henri Bénard, fait construire un appareil étudié pour réaliser les différents desiderata que nous venons d'exposer. Il est muni d'un dispositif d'éclairage qui lui est spécialement adapté. Il peut fonctionner à la fois

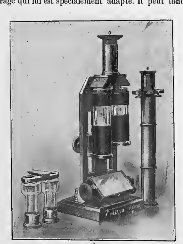


Fig. 18. — L'appareil monté comme diffusimètre. (Le miroir n'est ici d'aucune utilité). A droite, le spectroscope ; à gauche, l'instrumentation colorimétrique : plongeurs et godets.

comme colorimètre et néphélémètre (opacimètre et diffusimètre). Il se transforme très simplement en spectroscope différentiel *et permet en outre d'effectuer des mesures spectrophotométriques à extinction constante et épaisseur variable.*

Comme colorimètre, l'appareil n'est qu'une réduction du modèle bien connu de Dubosq. Les plongeurs sont entièrement en verre. La course est de 3 centimètres pour la capacité très faible de 2 centimètres cubes, environ. Il se prête, sans modifications, aux mesures opacimétriques.

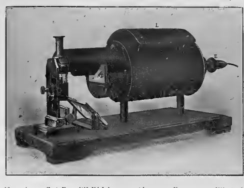


Fig. 19. — Appareil et dispositif d'éclairage montés en vue d'un examen diffusimétrique.

Pour transformer le colorimètre en diffusimètre, on retire, par simple glissement, la pièce métallique portant les deux plongeurs du colorimètre et l'on fait glisser à sa place une seconde pièce portant deux manchons creux en cuivre de 21 millimètres de diamètre et 15 millimètres de hauteur. Chaque manchon porte à son intérieur trois petits ressorts et peut ainsi recevoir et garder par frottement l'extrémité supérieure d'une petite éprouvette de verre mince à fond plat. L'extrémité inférieure de cette éprouvette déborde le manchon d'environ 3 centimètres et s'engage sans frottement dans un second manchon métallique haut de 30 millimètres. Ce second manchon, fermé à son extrémité inférieure, repose sur le chariot mobile de l'appareil, en place du godet colorimétrique. Au zéro, les deux manchons supérieur et inférieur s'affleurent exactement et l'éprouvette est ainsi complètement masquée à la lumière. Lorsqu'on abaisse le chariot mobile, le manchon inférieur descend seul et découvre ainsi l'éprouvette sur une longueur qu'on lit directement sur l'échelle de l'appareil.

APPLICATIONS

Comme colorimètre l'appareil permet d'effectuer, dans d'excellentes conditions d'exactitude et de sensibilité, tous les dosages colorimétriques usuels. Pour notre part nous nous en sommes spécialement servi pour la mesure des glycémies, suivant les techniques de Lewis-Benedict et de Folin-Wu, légèrement modifiées pour en faire des microméthodes.

Comme opacimètre nous avons montré qu'il se prête particulièrement bien au dosage des émulsions microbiennes, en vue de la confection des vaccins.

Comme diffusimètre enfin, ses applications peuvent être étendues à tous les cas où l'on peut réaliser, d'une précipitation à l'autre, des grains de même grosseur.

Dans notre laboratoire il est surtout utilisé à la mesure de l'albuminorachie, suivant la technique préconisée d'abord par M. Bénard et nous-même et perfectionnée ensuite par MM. Bénard et Laborde.

RECHERCHES ANATOMIQUES SUR LE RACHITISME

Lésions de la moelle osseuse dans le rachitisme (en collaboration avec le professeur Marfan et M. Feuilhé). *Société de Biologie.* 29 mai 1909.
Lésions microscopiques des os rachitiques. *Journal de physiologie et de pathologie générale* (Deux mémoires en collaboration avec le professeur Marfan), 15 septembre 1909.

M. le professeur Marfan nous a fait l'honneur de nous associer à une partie des recherches qui l'ont conduit à édifier une nouvelle théorie du rachitisme. On

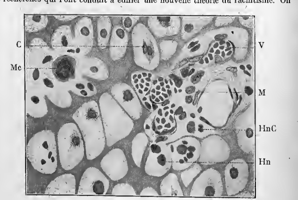


Fig. 20. — Envahissement du cartilage par des vaisseaux et des cellules médullaires au début du rachitisme. Enfant de cinq mois, mort de broncho-pneumonie morbilleuse. (Gr. : 600). C cellule du cartilage hypertrophique; V vaisseaux; H.n, globules rouges à noyau; H.n.c, globules rouges à noyau, provenant d'une division kariocinétique ; M, amas de myélocytes ; Mc, cellule géante à noyau bourgeonnant (mégacaryocyte).

sait que, pour lui, les lésions initiales de cette affection sont liées à des modifications de la moelle osseuse. Il pense que les lésions dystrophiques de la substance osseuse dépendent, au moins pour la plus grande part, des lésions irritatives de la moelle. L'examen histologique des os atteints de rachitisme a confirmé cette doctrine. Notre maître a bien voulu nous associer à lui pour cette partie histologique.

M. Spillmann, dans son ouvrage sur le rachitisme, avait obtenu des résultats fort intéressants en étudiant simplement sur frottis la moelle des rachitiques. Il avait vu qu'elle n'était point normale, mais il en considérait les modifications comme banales. Comme nous voulions étudier les rapports de la moelle et de l'os, nous avons cherché une technique qui permît d'inclure les os décalcifiés dans la paraffine pour les débiter en coupes très minces, en vue de l'examen cytologique. La meilleure fixation nous a été donnée par le liquide de Zenker : l'alcool nitrique permet alors d'opérer la décalcification sans altérer les éléments. La coloration la plus appropriée à ces recherches est l'hématéine Van Gieson. Avec elle, les noyaux cellulaires sont brun noir, le tissu conjonctif est rouge, la substance fondamentale du cartilage est rose, celle du tissu osseux normal est jaune et le tissu ostéoïde est rose brique. Voici ce que cette technique nous a permis de constater.

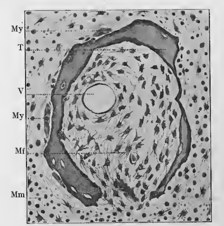


Fig. 21. — Fragment de tissu spongoïde. Fragment situé à 1 centimètre de la ligne d'ossification .(Gr. : 317).
T travée osseuse recouverte d'une couche de tissu ostéoïde; M.f, moelle fibroïde; M.m, moelle fibroïde renfermant quelques cellules médullaires disséminées ; V, vaisseaux ; M.y, myéloplaxe.

A la période initiale, (V. fig. 20), le phénomène principal est *une prolifération des cellules médullaires*, qui deviennent plus nombreuses et remplissent les alvéoles du tissu spongieux. De plus, on les voit apparaître en des points qui n'en renferment pas à l'état normal, en particulier dans les capsules du cartilage hypertrophique. On voit aussi les cellules cartilagineuses proliférer. L'ossification se ralentit, ce qui provoque un commencement de raréfaction. On voit apparaître un os nouveau qui ne se calcifie point. C'est le tissu ostéoïde.

A la période d'état, le caractère essentiel est la transformation fibroïde de la moelle. Un tissu fibreux d'abord étoilé, puis plus dense, remplace la moelle cellulaire, hémolymphatique, de la première période. La résorption de l'os ancien continue et il y a une production abondante de tissu ostéoïde. (V. fig. 21).

Enfin, au moment de la réparation, la moelle fibroïde s'infiltre à nouveau de cellules médullaires. Les ostéoblastes imparfaits du tissu ostéoïde s'étendent, émettent des prolongements. La substance qui les entoure se calcifie : au tissu ostéoïde se substitue du tissu osseux.

L'INTOXICATION DYSPEPTIQUE

Sur l'intoxication dyspeptique (en collaboration avec le professeur Marfan). *Le Nourrisson*, 1913, n° 1.

Le point de départ de ce travail, publié en collaboration avec le professeur Marfan, a été l'observation d'un enfant, nourri au sein par sa mère, qui commença, quinze jours après sa naissance, à avoir des vomissements incoercibles avec constipation opiniâtre. Vers le trentième jour de sa vie, il fut pris d'une véritable contracture tétaniforme sans trismus et sans convulsions cloniques. Il succomba à l'âge de trente-huit jours. L'autopsie nous montra un rétrécissement très serré du canal pylorique : il était dû à une hypertrophie considérable des couches musculaires, surtout de la couche à fibres circulaires. Nous avons trouvé à l'examen histologique des altérations très marquées du foie et des modifications cellulaires de l'écorce cérébrale.

L'examen des antécédents et des faits cliniques permit d'éliminer l'hypothèse d'une infection acquise ou héréditaire et d'ailleurs les altérations anatomiques avaient bien le caractère de lésions toxiques.

Aucune intoxication exogène ne pouvait être incriminée. L'agent toxique intervenu s'était donc formé dans l'organisme. Nous avons admis que c'est au niveau de l'estomac qu'il avait pris naissance et nous versons le fait aux débats des intoxications dyspeptiques.

LES MUSCULO-TOXINES

Nous rapporterons brièvement ici des recherches faites pendant notre séjour à la Salpêtrière et qui nous ont occupé assez longtemps. Nous n'en avons cependant

rien publié jusqu'ici, car elles ont été interrompues par la guerre et nous n'avons pas eu le loisir de les reprendre. Telles quelles, elles nous paraissent avoir néanmoins un certain intérêt.

Notre but était de préparer un sérum musculo-toxique qui pût réaliser chez l'animal des atrophies musculaires étendues. Chez trois malades atteints de formes avancées d'atrophie musculaire myopathique, nous avions constaté que l'épreuve d'hyperglycémie alimentaire était positive et pouvait s'accompagner de glycosurie alimentaire. Nous n'avions pas trouvé chez eux de raison plausible d'incriminer une insuffisance du foie ou du pancréas : aussi avions-nous pensé que l'hyperglycémie était, dans ces cas, le fait d'une insuffisance glycolytique musculaire, liée à l'état de profonde atrophie des muscles, et qu'il n'existait pas de trouble général de la nutrition. Notre espoir était de réaliser expérimentalement des conditions analogues.

En vue d'obtenir des musculo-toxines, nous avons utilisé la technique habituelle de préparation des cytotoxines. Un chien étant sacrifié par hémorragie, on faisait passer dans les vaisseaux un courant d'eau salée pour priver le plus possible les muscles de sang.Les muscles fessiers étaient alors excisés aseptiquement, réduits en bouillie et injectés à dose progressive dans le péritoine de lapins. Après sept ou huit injections, le sérum des lapins était recueilli et mis en ampoules.

Nous avons commencé par injecter localement ce sérum à des chiens en des points soigneusement repérés des muscles fessiers. Quand il s'agit de sérum de lapin neuf cette injection n'est nullement douloureuse, et, après quelques jours, l'examen histologique du muscle, au point injecté, est complètement négatif.

Nous avons constaté au contraire que l'injection du sérum préparé arrache des cris à l'animal.

Examinant alors histologiquement le muscle nous avons trouvé dans deux cas des lésions accentuées, avec dislocation des fibres et phénomènes réactionnels, analogues à ceux que donnerait l'injection d'un puissant caustique.

Encouragé par ce résultat, nous avons injecté à des chiens, par la voie souscutanée, le sérum musculo-toxique. Pour obtenir des quantités plus considérables de ce sérum, nous avions préparé des chèvres. Mais le sérum ainsi obtenu s'est montré doué d'une grande toxicité générale, contrairement à celui des animaux neufs. Dès qu'on monte la dose, il se produit de l'albuminurie et de l'ictère : dans ces conditions les expériences n'avaient plus de valeur pour le but spécial qui nous les avait fait entreprendre. Nous étions en train de reprendre ces essais en utilisant non plus le muscle lui-même, mais des peptones musculaires préparées suivant la technique d'Abderhalden. Comme nous l'avons dit, la guerre est venue tout interrompre.

SUR LES SUBSTANCES ANTIOXYGÈNES DU SANG

Sur les substances antioxygènes du sang. *Sur l'existence de corps antioxygènes dans certains extraits de sang.* (En collaboration avec M. J. Lewin). *Bull. Soc. Chimie Biologique.* Séance du 18 Décembre 1928.

Ce travail n'est pour ainsi dire qu'une prise de contact avec un gros sujet de chimie générale et biologique, dont l'importance apparaît comme considérable pour la physiologie normale et pathologique. Nous y avons été conduits par des remarques faites au cours de dosages de la glycémie effectués par notre méthode au mercure.

Si l'on dissout de l'iodure de sodium dans de l'acide sulfurique dilué, en présence d'amidon soluble, il se forme de l'acide iodhydrique qui s'oxyde lentement à l'air. L'iode ainsi libéré bleuit l'amidon, ce qui donne la preuve de l'oxydation. Nous avons fait agir sur un pareil système des filtrats de sang déféqués par divers réactifs. Nous avons constaté que les filtrats mercuriels n'empêchent pas le bleuissement de se produire. Au contraire les filtrats tungstiques, trichloracétiques et ceux que l'on obtient par le sulfate de soude à chaud s'opposent à ce bleuissement, même à faible dose. A très faible dose, ils le retardent et le diminuent.

Nous pensons pouvoir conclure à la présence dans le sang de corps antioxygènes, suivant l'appellation de MM. Moureu et Dufraisse. Nous avons cherché à préciser quelques-unes des conditions de leur action et fait quelques hypothèses sur leur nature.

NOTATION GRAPHIQUE
DES SIGNES RELEVÉS A L'EXAMEN PHYSIQUE DU COEUR

Un nouveau schéma thoracique. Notation des signes pleuro-pulmonaires et cardiaques (En collaboration avec Madame Marcarian-Porcher). *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.* Séance du 11 Avril 1924.

Pendant les cinq années que nous avons passées comme médecin-chef du Quartier des Tuberculeux à l'Hospice de Brévannes, nous avons souvent été frappé des avantages de la notation graphique des signes pleuro-pulmonaires, adoptée par la Société d'Etudes Scientifiques sur le Tuberculose. En collaboration avec Madame Marcarian-Porcher, nous avons proposé un nouveau schéma qui nous paraît avoir quelques avantages par son exactitude anatomique.

Nous n'en dirons pas davantage en ce qui concerne le poumon, car nous n'avons fait en somme rien, ou presque rien, d'original. Par contre il nous a semblé qu'il y aurait avantage à étendre à l'examen du cœur des principes analogues et nous avons essayé de le faire.

LA NOTATION GRAPHIQUE
DES PRINCIPAUX SIGNES CARDIAQUES

Inspection et Palpation

○ *Choc apexien normal*
◌ *Ch. diminué.* ✪ *Ch. aboli*
○○○ *Ch. renforcé, en dôme*
⊗ *Fixité du choc apexien.*
⊕ *Retrait syst. de la pointe*

⌄⌄⌄ *Roulis précordial*
⋀⋀⋀S *Frémissement systolique*
⋀⋀⋀D « *diastolique*
⋀⋀⋀-S « *présystolique*
P *Pulsations à siège anormal* (*hépatiques, épigastriques, de l'aorte*)

Percussion

---- *Matité relative ou grande matité.*
—— *Matité absolue ou petite matité.*

Auscultation

— *1er Bruit normal*
.... « *assourdi,* ⋯ « *aboli*
•—•—• « *renforcé, éclatant*
∪ *2e bruit normal*
∪ « *assourdi,* ∪ « *aboli*
∪∪∪ « *renforcé, clangoreux*
—∪ —∪ *Rythme normal*
∪∪∪∪ *Rythme fœtal*
—∪∪ —∪∪ *Bruit de rappel*
--∪ --∪ *Dédoubl^t du 1er bruit*
--∪ --∪ *Bruit de galop (G présyst.)*
⋮D *Roulement diastolique*

Souffles. 1°_Temps

<S *Souffle syst* <S *S. présyst.*
<S+ *S. mésosystolique*
<D *S. diast.* <D+ *S. mésodiastol.*

2°_Propagation

<⌒ *Propagation nette*
< *Peu ou pas de propagation*
< *S. mourant sur place*

3°_Intensité et Timbre

< *S. faible* < *S moyen*
< *S. intense* < *S. très intense*
< *S. râpeux* < *S. râpeux et intense*
< *S. en jet de vapeur*
<◇ *S. à timbre musical.*

4°_Souffles perçus
dans certaines conditions seulement.

|< *Dans la position debout ou assise*
—< « « *couchée*

Souffles des jugulaires

<S/S *Bruit de rouet de la jug. interne* (*S continu à renforcement syst*)
<S/S *Bruit de mouche de la jug. ext.*

Frottements

Zs+ *Frott. péricard mésosystolique*
ZD+ « « *mésodiastoliq.*
Z S+/D+ *Bruit de va-et-vient*

Fig. 22. — La notation graphique des signes cardiaques.

On peut faire cette notation sur le même schéma qui sert à l'inscription des signes pulmonaires ou sur un schéma de plus grandes dimensions.

Que l'on utilise l'une ou l'autre échelle, on obtient de bons résultats en employant les symboles qui sont réunis dans le tableau de la figure 22, tableau qui dispense de toute autre explication.

Nous avons cherché à faire cette notation aussi simplement que possible avec des signes logiques et faciles à imaginer. Nous n'avons pas essayé surtout d'être complets à tout prix. Il y a d'abord certains symptômes de symphyse cardiaque ou de médiastinite (signes de Wenkebach, de Broadbent) qui, somme toute, sont assez rares. Il est bien plus simple de les noter en marge, quand on les rencontre, que de vouloir retenir des symboles exceptionnels.

Il y a aussi des symptômes essentiellement dynamiques, qu'il serait malaisé et compliqué de vouloir figurer par un signe : par exemple, les variations de certains bruits sous l'influence de l'effort ou suivant les diverses étapes de l'ampliation respiratoire du thorax. Là encore il est plus simple d'ajouter un mot en marge, en face de la figuration du bruit considéré (souffle, frottement).

Par contre, nous avons représenté un caractère fréquent et important de certains souffles qui est de varier avec la position donnée au malade. C'est ainsi que de nombreux souffles anorganiques ne se perçoivent qu'en position couchée. Comme le montre le tableau, nous notons cette particularité en plaçant un trait *horizontal* avant le signe du souffle. Il peut exister d'autres souffles qui ne se perçoivent que dans la position verticale : on peut, dans ces cas, mettre un trait *vertical* avant le souffle. Peut-être même pourrait-on mettre *deux* traits (horizontaux ou verticaux) quand le souffle se perçoit *uniquement* dans la position couchée ou assise et *un seul* trait quand il est *plus fort* dans l'une ou l'autre de ces positions.

Nous nous garderons bien de prôner à l'excès les avantages d'un tel système. Cependant nous croyons que la notation graphique des signes a un double intérêt, documentaire et didactique. A ce dernier point de vue, elle oblige à la minutie et à la probité de l'investigation clinique et inculque aux étudiants cette notion essentielle que la séméiologie est une science exacte et que l'examen attentif d'un malade est un travail de précision.

LE LIVRE D'OR DES MÉDECINS MORTS POUR LA PATRIE

En terminant cet exposé de mes titres, je me permettrai de faire mention de ce livre qui renferme les noms de nos 1800 Morts de la Guerre. J'ai pris à son élaboration une part assez active, comme Secrétaire général adjoint du Comité d'Initiative, heureux d'être associé à cet hommage rendu à l'esprit de dévouement et de sacrifice du Corps Médical français.

AUTRES PUBLICATIONS

Un cas de linite plastique avec autopsie. *Société anatomique.* 6 avril 1905.

Un cas d'oblitération complète de la veine cave inférieure. *Société anatomique*, 6 avril 1905.

La diphtérie à l'Hopital des Enfants Malades, du 1er mai 1906 au 1er mai 1907 (service du Professeur Marfan. En collaboration avec M. E. Brissaud). *Société médicale des Hôpitaux*, 17 janvier 1908.

Les Méthodes récentes d'exploration du cœur. *Progrès médical*, 18 avril 1908, n° 16.

La Mort subite héréditaire (en collaboration avec le professeur Gilbert). *Presse médicale*, 25 novembre 1908.

Etude histologique des glandes à sécrétion interne dans un cas d'acromégalie (en collaboration avec M. Claude). *Société de Biologie*, 14 juillet 1911.

La fièvre des tranchées. *Paris Médical* 25 Janvier 1919.

TABLE DES MATIÈRES

Nemours. — Imprimerie André Lesot. — 31-3-29.